

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



МАСТЕР РАД

**УТИЦАЈ СТИЛОВА ЖИВОТА НА ОБОЛЕЛЕ ОД  
ОСТЕОПЕНИЈЕ И ОСТЕОПОРОЗЕ И МОГУЋНОСТ  
КОМБИНОВАНЕ СУПЛЕМЕНТАЦИЈЕ**

Ментор:

Проф. др. Нела Ђоновић

Студент:

Тања Тирковић

18/2023

Крагујевац, 2024. година

# Садржај:

1. Увод.....	5
1.1 Дефиниција појмова и значај .....	5
1.2 Грађа и улога костију.....	6
1.3 Фактори ризика .....	10
1.4 Значај исхране и физичке активности.....	14
2. Циљ рада.....	16
3. Метод рада.....	17
4. Дискусија:.....	18
<b>4.1 Унос Са:</b> .....	18
4.1.1    Значај Са за организам.....	18
4.1.2    Дијетални извори и ресорпција.....	18
4.1.3    Препоручени дневни унос.....	20
4.1.4    Последице недовољног уноса Са.....	21
4.1.5    Последице прекомерног нивоа Са у организму.....	21
4.1.6    Суплементација.....	22
4.1.7    Истраживања.....	23
4.1.8    Закључак.....	24
<b>4.2 Витамин D</b> .....	25
4. 2.1    Метаболички облици и значај за коштаног ткиво.....	25
4. 2.2    Препоручени дневни унос.....	25
4. 2.3    Дијетални извори.....	26
4. 2.4    Недостатак витамина D са могућим узроцима недостатка.....	27
4. 2.5    Суфицит и токсични ефекат витамина D.....	29
4. 2.6    Суплементација.....	29
4. 2.7    Истраживања.....	31

4. 2.8	Закључак.....	34
<b>4.3</b>	<b>Протеини.....</b>	<b>35</b>
4. 3.1	Значај протеина за кости.....	35
4. 3.2	Препоручени дневни унос и дијетални извори.....	35
4. 3.3	Суплементација.....	36
4. 3.4	Истраживања.....	37
4. 3.5	Закључак.....	39
<b>4.4</b>	<b>Остали нутријенти од значаја за здравље костију.....</b>	<b>40</b>
4.4.1	Витамин А.....	40
4.4.2	Витамин Е.....	40
4.4.3	Витамин К.....	41
4.4.4	Витамини В групе.....	41
4.4.5	Витамин С.....	42
4.4.6	Фосфор (P).....	42
4.4.7	Магнезијум (Mg).....	43
4.4.8	Гвожђе (Fe).....	43
4.4.9	Бакар (Cu).....	44
4.4.10	Цинк (Zn).....	44
4.4.11	Силицијум (Si).....	44
4.4.12	Манган (Mn).....	45
4.4.13	Бор (B).....	45
4.4.14	Селен (Se).....	45
4.4.15	Флуор (F).....	46
4.4.16	Угљени хидрати.....	46
4.4.17	Липиди.....	46
<b>4.5</b>	<b>Остали суплементи.....</b>	<b>47</b>
4.5.1	Изофлавони.....	47
4.5.2	Пребиотици.....	47
4.5.3	Омега-3 масне киселине.....	48

<b>4.6 Остеопенија, остеопороза и врста исхране.....</b>	<b>48</b>
4.6.1 Медитеранска дијета.....	48
4.6.2 Вегански и вегетаријански тип исхране.....	49
4.6.3 Остали обрасци исхране.....	50
<b>4.7 Физичка активност и остеопенија/остеопороза.....</b>	<b>50</b>
4.7.1 Механизми којом физичка активност утиче на метаболизам костију.....	50
4.7.2 Типови физичке активности са најбољим учинком.....	52
4.7.3 Остеопороза, преломи и физичка активност.....	53
4.7.4 Истраживања.....	53
4.7.5 Закључак.....	54
<b>5. Закључак.....</b>	<b>55</b>
5.1 Исхрана код остеопеније и остеопорозе.....	55
5.2 Суплементација.....	57
5.3 Физичка активност .....	58
<b>6. Литература.....</b>	<b>59</b>

# 1.УВОД

## 1.1.Дефиниције појмова и значај:

Остеопенија је стање смањене густине костију узроковане губитком коштане масе.

Остеопороза је хронична прогресивна метаболичка болест костију, коју карактерише смањење коштане масе и поремећај микроархитектуре, због чега кост постаје мање чврста и подложна преломима-спонтано или уз силу која је мања од потребне за прелом здраве кости.

Обољење је углавном асимптомацко и у великом броју случајева се открива случајно, тек након прелома. Остеопороза је главни узрок прелома код жена у периоду постменопаузе, као и код старијих мушкараца. (1) Преломи и компликације услед прелома су главне последице остеопорозе, а могу да имају девастирајући ефекат. Процењује се да 6 од 10 особа са преломом кука се никада не опорави у потпуности. Неки од њих остају трајно неспособни за обављање основних животних функција, па им је потребна туђа нега. Трпе се болови, а често последично долази и до депресије.(2; 3)

У Америци, на основу истраживања NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III) процењује се да 12,3 милиона Американаца има остеопорозу. Тренутно се на годишњем нивоу пријављује 2 милиона додатних случајева прелома услед остеопорозе што превазилази годишњи број нових случајева инфаркта миокарда, карцинома груди и простате заједно, а очекује се да ће овај број до 2040-е порасти за 68%.(3 )

У свету се бележи преко 8,9 милиона прелома услед остеопорозе на годишњем нивоу са највећом преваленцом у Европи (34,8%).(4)

## 1.2.Грађа и улога костију:

Кости у структурном смислу представљају минерализовано везивно ткиво са вишеструком улогом: хематопоеза; давање потпоре и заштите меким ткивима и органима; заједно са мишићима омогућавају обављање комплексних покрета и представљају депо минералних материја. Кост чине специјализоване коштане ћелије, минерализовани и неминерализовани

матрикс и простор који укључује коштану срж, васкуларне канале и међупросторне шупљине.(5)

У људском организму постоји преко 200 индивидуалних костију и није свака кост подједнако осетљива на губитак коштане масе. Ово може да се објасни преко разлике у структури самих костију.

У микроскопском смислу разликујемо два типа коштаног ткива, која у основи имају исти састав, али су различитог степена чврстине: (2)

#### 1. Кортукално коштано ткиво (чврста кост):

Чине га јединице које се зову остеоци, а састоје се од чврстих плоча које формирају цестасти облик. Крвни судови заједно са лимфним судовима и нервним влакнима, пролазе кроз центар сваког остеоци, обезбеђујући потребне нутријенте и кисеоник. Чврста кост представља спољашњи компактни протективни омотач свих костију организма. (2) 80% укупне масе костију одрасле особе је чврста кост. (5)

#### 2. Сунђерасто коштано ткиво (трабекуларна кост):

Овај тип коштаног ткива је састављен од мреже коштаних гредица (трабекула) између којих је простор испуњен црвеном коштаном сржи. Трабекуларна кост представља средишни део кости који је знатно мање густине и више сунђерасте конзистенције у односу на чврсту кост, па се овај тип коштаног ткива назива и сунђерасто коштано ткиво. (2) Чини 20% скелета и већи је део структуре кичменог стуба.

Централни део костију испуњен је жутом коштаном сржи.(5)

Однос спољашњег дела, чврсте кости и средишњег трабекуларног дела је различит у костима и у многоме одређује степен флексибилности и чврстине костију. Тако, дуге, класичне кости, попут костију руку, ногу и ребарног лука се превасходно састоје од чврсте кости. Кости неправилног облика, као што су кичмени пршљенови, кости карлице или завршеци костију руку и ногу се превасходно састоје од трабекуларне кости, која овим деловима тела даје потребну флексибилност. Управо због овога, када дође до губитка коштане масе, најугроженије су кости мање густине, односно са већим уделом трабекуларне кости. (2;6)

Усправан положај, који човека разликује од других примата, је са собом донео низ проблема, пре свих и у ношењу терета. Због овога је морало доћи до адаптације, а грађа кичмене мождине је прави пример те адаптације. Код новорођене деце она је релативно правог облика, док код одрасле особе је тај облик искривљен и у облику латинског слова S, (7) а удео трабекуларне кости је већи од чврсте кости, што нас и чини покретљивијим и савитљивијим. За последицу, овај део тела је најосетљивији на ефекат остеопорозе, односно, најпре и долази до промена у

кичменом стубу. Два симптома, која могу указати на постојање остеопорозе су повезана са овим. Први је смањење висине које је  $\geq 4\text{cm}$ . Ово се најчешће дешава услед фрактура кичмених пршљенова, који се онда сабијају и тиме се смањује висина. У 20% случајева, када је дошло до фрактура кичменог пршљена, у временском периоду од једне године ће доћи до нове фрактура и у овом случају долази до кривљења где је предњи део тела гурнут напред и на доле, што представља други симптом. На овај начин се грудни кош сабија, па дисање може постати отежано. Долази до сабијања органа у трбушној дупљи као и њиховог гурања напред, што доводи до проблема у дигестивном тракту, попут горушице и надимања. Кретање такође постаје проблем и у развијеном стадијуму је немогуће без помоћи штапа, (2; 8)

Највећи проблем када су преломи услед остеопорозе у питању је фрактура кука. Овде се најчешће ради о прелому горњег дела бутне кости, али је могуће и да је у питању прелом карличне кости. Ефекат ових прелома је често девастирајући по питању покретљивости и независности ових особа. Тако, шест од десет особа са преломом кука се никад не опорави у потпуности. (2). Највећи број смртних исхода код остеопорозе је везан за прелом кука (8,4-36% на годишњем нивоу) и у том смислу мушкарци су угроженији од жена.(3)

18% случајева свих прелома код особа старијих од 65 година чине преломи зглоба руку. Ова кост се обично регенерише у потпуности, али у одређеном броју случајева је могуће да дође до деформитета и губитка неких функција. Такође, до овог прелома обични долази нешто раније (између 50 и 60-е године), па може бити рани знак остеопорозе. На жалост, овај тип прелома се врло често занемарује и оболели не добијају адекватан третман. (3)

Иако се чврста и трабекуларна кост разликују по својој структури, грађа им је у основи иста и састоји се од мреже протеинских влакана, структура коју називамо колаген (тип I, пре свега). У овај колагенски матрикс се уграђују комплекси минерала и то пре свега калцијума (у даљем тексту Са) и фосфора (у даљем тексту Р). Најзначајнији минерални комплекс је хидроксиапатит који настаје повезивањем калцијум карбоната и калцијум фосфата у присуству воде, заједно са још неким минералима који улазе у састав костију. Његова структура подсећа на цемент и то је заправо главно једињење које даје чврстину нашим костима, а осим Са и Р, садржи и мање количине натријума, магнезијума (у даљем тексту Mg), калијума, флуора, силицијума и других минерала. Минерални (неоргански) део чини 60%, а органски 30% структуре костију. Преосталих 10% је вода.(2)

Процеси који се одвијају у костима:

У смислу процеса који се одвијају у костима, можемо рећи да је Са главни састојак костију, пошто у ужем смислу под метаболизмом костију, подразумевамо промет овог минерала.(2) Кост је жив, високо специјализован орган који се свакодневно изграђује и разграђује. За све су

одговорне ћелије коштаног ткива, а зависно од фазе развоја организма, разликујемо два типа процеса која се у основи одвијају на сличан начин: моделовање и ремоделовање. (5)

Моделовање је процес захваљујући којем добијамо коначан облик и величину костију, а доминантно се одвија током раста и развоја организма. Овим процесом стара кост се уклања са једног места, а нова формира на другом месту. (5)

Ремоделовање је континуиран, динамички процес којим се обезбеђују поправке и обнављање већ формираног коштаног ткива. Ово је веома битно због процеса зарастања костију код фрактура, затим адаптацији костију на механичка оштећења при покретима или ношењу терета а и омогућава се повећање величине костију у току раста. Други допринос ремоделовања је у одржавању нормалног нивоа Са у организму. Током ремоделовања долази до ослобађења Са из костију у процесу којег зовемо ресорпција, као и до његове поновне уградње током процеса формирања новог коштаног ткива. Остеопороза настаје као последица губитка баланса између ова два процеса, односно када је ниво Са који се ослободи из костију већи од нивоа Са који се угради. (2; 5)

Сам процес ремоделовања је комплексан процес и састоји се из три фазе, а одвија се координисаном активношћу ћелија коштаног ткива: (2)

Процес којим се Са ослобађа из костију се назива се ресорпција, а за његово одвијање одговорне су ћелије коштаног ткива које зовемо остеокласти. Потичу од ћелија хематопоезе и то моноцитно-макрофагних ћелија. Тестераста структура ових ћелија им омогућава да се закаче за површину костију. Када се закаче, из њих се ослобађају киселине и ензими који разбијају колагенски матрикс, растварајући минерале који потом одлазе у циркулацију, а путем циркулације до осталих органа и ткива где се даље користе за одвијање виталних процеса у организму. Овај процес оставља ситне пукотине у самим костима. (2)

За процес формирања костију, односно уградњу минерала у структуру костију, одговорне су ћелије које зовемо остеобласти. Они чине 4-6% свих ћелија коштаног система, а настају од мезенхимских матичних ћелија.(5) Остеобласти улазе у пукотине које су направили остеокласти и у овај простор ослобађају снопове колагених влакана који се у њима синтетишу. На крају се формира мрежа од ових влакана у чију структуру се уграђују и зреле ћелије остеобласта које остају заробљене. Ове ћелије, које су сада саставни део структуре костију називамо остеоцити. Са, Р и други минерали из циркулације се затим инкорпорирају у ову структуру, формирајући хидроксиапатит и друга једињења одговорна за давање чврстине костима. На тај начин се део кости који је био уклоњен поново попуњава. (2)



Остеоцити чине 90 до 95% свих ћелија коштаног система са дужином живота до 25 година. Ове ћелије су одговорне за регулацију процеса ремоделовања јер се у њима производе фактори који утичу на активност остеобласта и остеоцита. (7) Такође, путем секреције ензима, остеоцити одржавају минерални састав матрикса. (6)

Постоји и четврти тип ћелија коштаног ткива и то су ћелије спљоштеног облика које облажу површину костију, а заправо представљају остеобласте у фази мировања. Ове ћелије инхибирају ресорпцију костију превенирајући директну интеракцију између матрикса и остеокласта. Постоји слој неминерализованог остеоида између ових ћелија и минерализоване кости. На површини ових ћелија су разни рецептори који реагују на сигналне молекуле (као што је паратиреоидни хормон- РТН или простагландин Е2) чиме се уклања неминерализовани део остеоида, а минерализовани део матрикса излаже остеокластима чиме се иницира ресорпција. (5)

Код одраслих особа трабекуларна кост има знатно већи ниво ремоделовања (5-10 пута већи) од чврсте кости. Ниво ремоделовања чврсте кости је 50% годишње у прве две године живота, да би са годинама овај ниво опао на 2-5% код старијих особа. (5)

Постоји индиција да се одвија комплексан процес комуникације не само између самих ћелија коштаног ткива, већ и између њих и осталих органа организма, што све заједно указује на динамичну природу коштаног ткива. (2)

Тако, на процес ремоделовања, осим ћелија коштаног ткива утичу и локални фактори, али и неки системски. Локални фактори се углавном производе и ослобађају из ћелија коштаног ткива, а у њих убрајамо факторе раста, цитокине, простагландине. Системски фактори су хормони, попут паратиреоидног (у даљем тексту РТН), калцитонина, витамина D3 (калцитриол или 1,25-дихидроксивитамин), глукокортикоида, естрогена и андрогена. (7)

РТН се ослобађа када ниво Са у крви падне испод нивоа потребног за нормалан рад организма. Као одговор на ослобађање РТН-а, у дигестивном систему се ресорбује више Са и бубрези екскретују мање Са урином. РТН такође стимулише активност остеокласта, чиме се Са из костију ослобађа у крвоток. Због овога, код хипертиреозидизма може доћи до убрзаног губитка коштане масе. Супротно овоме, мале количине синтетског РТН, дате у испрекиданим временским интервалима, могу довести до повећања коштане масе.(2)

Естроген има заштитну улогу када је у питању здравље костију, па зато нагли пад нивоа овог хормона представља један од водећих фактора ризика за развој остеопорозе. Овоме су посебно изложене жене које рано уђу у менопаузу ( пре 45-е године). (2; 7)

Пад нивоа тестостерона код мушкараца се такође повезује са повећаним ризиком од развоја остеопорозе. Међутим, постепено смањење нивоа тестостерона код старијих мушкараца се не

доводи у везу са губитком коштане масе. Код мушкараца, поготову млађих од 65 година, чешће говоримо о секундарној остеопорози која је последица неког другог обољења или примене лекова.(2)

Процес ремоделовања костију је процес који се одвија током читавог живота. Међутим, док је ниво овог процеса најинтензивнији током периода раста и развоја, са годинама долази до његовог природног успоравања. Пик у густини костију се код већине особа достиже до 30-е године живота, након чега следи неких 10 година хомеостазе када се ниво оба процеса изједначава, а затим се густина костију постепено смањује. Ово не значи да је остеопороза са годинама неизбежна. Заправо, правилном исхраном уз адекватан ниво физичке активности и избегавање фактора ризика као што су пушење, прекомерна употреба алкохола и кафе, могуће је предупредити развој болести, као и озбиљне последице прелома услед остеопорозе, чак и код особа које имају више од једног придруженог фактора ризика.(2)

### 1.3. Фактори ризика:

У факторе ризика спада све што повећава шансе за развој болести. Што је већи број фактора ризика, већа је и шанса за развој остеопорозе, али, само присуство фактора ризика не значи да ће до развоја болести и доћи.

Фактори ризика могу да се поделе у две групе: они на које не може да се утиче и они који зависе од нашег стила живота.(8)

#### Непроменљиви фактори ризика:

*-Пол:*

Процена Америчке Националне Фондације за Остеопорозу је да 80% Американаца којима је дијагностикована остеопороза, чине жене. Разлог због којег су жене у већем ризику од мушкараца лежи је у чињеници да су жене у просеку ситније грађе, са мањом максималном густином костију која се раније постиже него код мушкараца (до 20-е године већина жена има 98% своје скелетне масе (2)), као и да у просеку живе дуже од мушкараца. Ниво естрогена, хормона који има заштитну улогу у одржавању здравља костију, нагло опада током и након менопаузе, што убрзава губитак коштане масе (нормално би требало да износи око 1% на годишњем нивоу). (8) Тако се процењује да ће 47% жена и 22% мушкараца старијих од 50 година, развити у неком моменту остеопорозу. (9)

### *-Старење:*

Што смо старији, то су веће шансе за развој остеопорозе. Старењем се смањује функција јајника и тестиса, што доводи до смањеног лучења како естрогена, тако и тестостерона и успоравања изградње коштаног ткива, односно померања процеса у правцу веће разградње. Процењује се да око 75% свих фрактура насталих услед остеопорозе дешава код људи старијих од 65 година. (8) Скоро 20% жена и 5% мушкараца старијих од 50 година има остеопорозу. (2)

Поједина деца могу да развију такозвану Идиопатску младалачку остеопорозу, чији је узрок непознат, али се већина деце опорави без третмана. (1)

### *Величина тела:*

Особе са ситном грађом су у већем ризику од оних крупније грађе

### *Припадност одређеној раси:*

Припадници беле и жуте расе (Азијци) су у већем ризику од црнаца и хиспано народа, мада ризик није занемарљив ни код њих. (1)

### *Генетика:*

Наслество такође игра улогу у настанку прелома. Процењује се да је 60-80% густине костију генетски предиспонирано. Тако су особе чији су родитељи имали прелом у великом ризику од развоја остеопорозе и прелома, без обзира на пол.(2)

### Променљиви фактори ризика:

#### *Хормонски статус:*

Низак ниво естрогена у менопаузи, код аменореје и уклањања јајника, као и низак ниво тестостерона код мушкараца, могу допринети развоју остеопорозе. (1)

#### *Унос Са и витамина D:*

Са у облику соли фосфата и карбоната је главни састојак костију. Наш организам није у стању да произведе Са, тако да морамо да га уносимо храном. За апсорпцију и уградњу Са у кости неопходан је витамин D. Из овог разлога низак ниво витамина D и/или Са доприноси развоју болести. Ово је нарочито важно у периоду раста и развоја, када се формира густина костију, као и код старијих особа које су подложне развоју остеопорозе.(8)

### *Утицај других обољења:*

Мање од 5% свих случајева остеопорозе је секундарне етиологије, односно изазвана је као последица постојања неког другог обољења или употребе лекова. Када говоримо о обољењима, издвајају се поремећаји у исхрани, попут анорексије и булимије, услед поремећаја у нивоу хормона, али и због ниског калоријског уноса или ниског уноса кључних нутријената. Присуство упалних процеса као што је реуматоидни артритис, одређене врсте карцинома, гастроинтестинална обољења, HIV, обољења ендокриних жлезда, болести бубрега и др. такође могу допринети развоју остеопорозе. (1; 8)

### *Употреба појединих лекова:*

Примена одређених лекова повећава ризик од развоја остеопорозе. То су пре свега: (8)

- хронична употреба кортикостероида (рецимо код артритиса или астме)(2;8)
- одређени хормони и супресори хормона
- инхибитори протонске пумпе, антациди
- неки лекови за дијабетес типа II (тиазолидин)
- неки антидепресиви, анксиолитици, седативи и неуролептици (селективни инхибитори поновног преузимања серотонина)(2; 8)
- неки имуносупресивни лекови
- високе дозе хормона штитне жлезде ( L-Тироксин)
- инхибитори Ароматазе који се користе за третман канцера
- одређени цитостатици
- неки антипсихотици
- антиконвулзиви старије генерације (карбамазепин, фенобарбитон, фенитоин , валпроат)(2)
- антикоагуланси
- диуретици хенлеове петље (2)

Тако на пример глукокортикоиди повећавају ризик од остеопорозе делујући преко 5 механизма :1. интерагују са апсорпцијом Са из хране; 2. повећавају излучивање Са урином; 3. стимулишу активност остеокласта; 4. отежавају активност остеобласта; 5. редукују продукцију естрогена код жена и тестостерона код мушкараца. Када се ова група лекова

користи у облику инхалатора, ризик је мањи, али ипак постоји ако се примењују у већој дози.  
(2)

*Стилови живота:*

Седаторни начин живота, односно одсуство физичке активности у многоме доприноси развоју ове болести. Када смо физички активни, повећава се ниво стреса којем су изложене наше кости, а то са друге стране, покреће механизме који стимулишу остеобласте да изграђују ново коштано ткиво, чиме се кост јача. Такође, уз помоћ физичке активности јачамо и мишиће, који дају потпору нашим костима. Низак ниво физичке активности доприноси повећаном ризику од губитка равнотеже и повећава склоност ка паду. Посебан проблем је страх који се развија код особа које су већ претрпеле прелом, јер избегавање физичке активности због страха од новог прелома додатно слаби наше кости. (1)

Прекомерна употреба алкохола у дужем временском периоду значајно доприноси развоју остеопорозе. Алкохол може да интерагује са конверзијом неактивног у активни облик витамина D, али и да отежа процес изградње костију и повећа губитак Ca и Mg. Употребу алкохола треба ограничити на два стандардна пића код мушкараца и једно код жена. (2)

Пушење према бројним истраживањима представља значајан фактор ризика за развој остеопорозе. Ово се објашњава преко могуће интеракције са апсорпцијом Ca у дигестивном тракту као и редукције нивоа естрогена. Истраживања Опште Хирургије SAD-а показују да ја учесталост прелома кука 55% већа код пушача. (2)

Кофеин, када се уноси у великим количинама, повећава излучивање Ca урином и успорава процес изградње костију. Студије додуше показују и неке опречне податке, али препорука је да се у току дана не конзумира више од 3-4 шољица кафе због садржаја кофеина. Кофеин је присутан и у неким газираним пићима, попут кока-коле, али и у енергетским напицима или у чоколади, па треба ограничити и њихову употребу.(2; 10)

#### *1.4.Значај исхране и физичке активности:*

Превенција остеопорозе је ефикаснија од лечења а укључује одржавање или повећање густине костију. Ово се постиже захваљујући уносу одговарајуће количине Ca и витамина D, континуираном физичком активношћу и избегавањем фактора ризика као што су претерана употреба алкохола и кафе или престанак пушења. (3)

### *Исхрана:*

Правилна исхрана је кључна за функционисање свих наших органских система. Када говоримо о коштаном систему, изузетно је важно да се о овоме поведе рачуна од најранијих дана. Истраживања показују да жене које су у детињству и адолесценцији уносиле довољне количине Са и витамина D имају јаче кости у каснијим фазама живота. Важно је и да путем хране уносимо довољан број калорија.(3)

Од осталих нутријената, издваја се витамин К који поспешује минерализацију костију. Овај витамин има синергистичку улогу са витамином D у регулацији раста костију. (11)

Више од 60% Mg у људском организму је смештено у костима, што указује на то да и он игра битну улогу у структури костију.(11)

Флуор може да замени хидроксилну групу хидроксиапатита из костију и формира флуороапатит који, слично као код зубне глеђи, стабилизује и учвршћује минерални део костију. Такође, флуор може да уђе у међупростор између кристала апатита чима се повећава густина.(11)

Омега-3 масне киселине редукују процес инфламације у организму. Инфламација може да утиче на активност остеобласта, такоа да унос омега-3 киселина исхраном или суплементацијом може бити од помоћи у продукцији новог коштаног ткива.(11)

Храна богата овим, али и другим нутријентима потребним за правилан развој и функционисање коштаног система неће преокренути процес остеопеније и остеопорозе, али ће у многоме допринети очувању коштане масе која је преостала. Такође, правилном исхраном доприносимо и очувању општег здравља.(11)

### *Физичка активност:*

Током дужег боравка у свемиру, астронаути у просеку изгубе 1 до 2% коштане масе на месечном нивоу због смањене силе гравитације, односно мањка механичког стреса којем су изложене кости. Током физичке активности, силе које се преносе кроз кости, генеришу механичке сигнале које препознају остеокласти. Као одговор на ово, покреће се један низ биохемијских реакција чији је резултат стимулација процеса којим се Са и остали минерали уграђују у структуру костију и тиме је јачају.(11)

За успоравање процеса губитка костију са старењем, од посебног значаја је тренинг отпора, али и адекватан ниво физичке активности током раста и адолесценције, када се постиже врхунац у коштаног маси.(3)

Такође је битно да физичку активност прати и адекватан унос калорија јер у супротном може доћи до хормонских поремећаја које негативно утичу на здравље костију.(11)

Физичка активност, као ни исхрана, не може да нас излечи од остеопеније и остеопорозе, али њено одсуство у великој мери доприноси погоршању стања у којем се налази коштани систем. Осим тога, као и правилна исхрана, и физичка активност, ако се спроводи у континуитету, у многоме доприноси оптем здрављу појединца.(3)

## 2. ЦИЉ:

Основни циљ овог рада је проучавање како различити начини исхране и стилови живота утичу на здравље наших костију, као и оправданост суплементације, како појединачне, тако и комбиноване.

Као резултат истраживања очекујемо да добијемо значајне информације и смернице за израду стручно-методолошког упутства и водича за третман остеопеније и остеопорозе.



### **3.Метод:**

У намери да дођемо до циља користимо литературу која је адекватна и релевантна, организована по научним правилима.

## 4. ДИСКУСИЈА

Званична изјава FDA ( Food and Drug Administration) наглашава да су адекватне количине калцијума и витамина D круцијалне компоненте здраве исхране и да регуларна физичка активност може да помогне у редукцији ризика за развој остеопорозе у каснијем животном добу. (12)

### 4.1. Унос Са:

Адекватан унос Са путем хране или суплементацијом од есенцијалне је важности за све узрасте, а може се постићи добро избалансираном исхраном. (12)

#### 4.1.1. Значај Са-а за организам:

Са није само од пресудног значаја за здравље костију и зуба (скоро 98% је смештено у костима), већ Са који се налази у циркулацији, екстрацелуларној течности и другим ткивима, има улогу у раду срца, контракцији и дилатацији крвних судова, раду нервног система (трансмисији), раду мишића, секрецији хормона, формирању угрушка. (13)

Са има улогу у регулацији енергетског метаболизма: висок ниво Са у храни смањује акумулацију масноћа у адипоцитима, повећава липолизу и спречава термогенезу током калоријске рестриктивне дијете, убрзавајући губитак килограма. Интрацелуларни Са<sup>2+</sup> игра виталну улогу у регулацији складиштења триглицерида у адипоцитима, тако што повећан ниво интрацелуларног Са<sup>2+</sup>, стимулише експресију гена за липогенезу, липогенезу, супримира липолизу и повећава масноће. (13)

#### 4.1.2. Дијетални извори и ресорпција:

Пошто организам не може да синтетише Са, морамо га унети храном. У дигестивном тракту се апсорбује највећим делом активним транспортом, зашта је потребан витамин D, а мањим делом пасивном дифузијом. Степен апсорпције се мења са годинама и износи око 60% код мале деце, да би код здравих одраслих особа био око 25%. Овај проценат даље пада са годинама. Такође, степен апсорпције варира зависно од врсте хране. (13)

Најбољи извор су млеко и млечни производи, који се истичу не само по томе што садрже знатне количине овог минерала, већ и по степену ресорпције Са из ових извора. Млеко без лактозе садржи исту количину Са као и оно са лактозом. Осим млека Са има и у сардинама и лососу са костима, али и у поврћу попут броколија, кеља, купуса. Већина житарица има малу

количину Ca, али допринос житарица количини унетог калцијума је знатан, с обзиром да се ове намирнице уносе у већој количини. Извор Ca могу бити и фортификоване намирнице, попут тофу сира, неких сокова и житарица. (13)

Такође, вода може да буде одличан извор Ca. Поједине студије чак показују да је биорасположивост Ca из воде богате минералима већа него из млека и млечних производа. Према критеријумима Европске уније, да би се вода сматрала богатом Ca, садржај јона Ca у њој треба да буде  $> 150 \text{ mg/L}$ . (14) . Идеална вода за ову сврху је бикарбонатна вода са ниским садржајем  $\text{SO}_4$ , пошто вода са високим нивоом  $\text{SO}_4$  може да поспешује екскрецију Ca. Сулфатне воде садрже  $\text{SO}_4$  у количини  $> 200 \text{ mg/L}$ . Такође, садржај  $\text{Na}^+$  треба да буде  $< 200 \text{ mg/L}$ , пошто и натријум поспешује излучивање Ca. (14). Међутим, садржај Na у води обично није проблем, пошто бикарбонатне воде са високим садржајем Ca имају релативно низак ниво Na. Такође, бикарбонати и сулфати нису присутни у истим слојевима земље, па се ретко заједно налазе у великој количини у минералним водама. (15)

Већина Европских вода је нискоминерална тако да овај критеријум задовољава 12% свих вода у Европи. Највећи садржај Ca у води је пронађен у водама Словачке и Француске, а то су уједно и земље које имају воду која испуњава и други критеријум, а то је да буде бикарбонатна (садржај  $\text{HCO}_3 > 600 \text{ mg/L}$ ). (17) 1L овакве воде може да обезбеди исту количину Ca као 300ml млека или јогурта, а при том не уносимо калорије. (10)

Предност бикарбонатне воде се огледа и у утицају на ацидо-базну равнотежу у организму. Као алкална вода, њеном конзумацијом се смањује киселост која има негативан утицај на кости. У киселој средини се повећава активност остеокласта, а инхибира активност остеобласта чиме се синтетише мање колагена и редукује се процес минерализације. Са друге стране, базна средина доприноси редукцији процеса ресорпције и повећању процеса изградње костију са позитивним балансом Ca. (15)

Из млека и фортификованих намирница се апсорбује око 30% Ca. Поједине компоненте из биљака, попут оксалне и фитинске киселине могу да смање апсорпцију Ca јер формирају несварљиве соли. Тако се, нпр. из спанаћа апсорбује само 5% присутног Ca. Осим спанаћа, у ову групу намирница спадају и кромпир, пасуњ, зеље, равен (рабарба). Апсорпција из броколија, кеља и купуса је слична као и из млека, али се у њима налази мање Ca. Сматра се да разноврсна исхрана у великој мери неутралише овај ефекат фитинске и оксалне киселине. На апсорпцију Ca такође утиче и кофеин из кафе, P и низак ниво витамина D. (10; 13)

Нерастворна влакна, нпр. из мекиња, смањују ресорпцију Са, док растворна, нпр. пектин из воћа, немају овај ефекат.(2)

Повећане потребе за Са имају жене у периоду посменопаузе, као и они који избегавају употребу млека и млечних производа. (13)

#### 4.1.3.Препоручени дневни унос:

Прпоручене дневне дозе су дате у табели: (13)

*Табела 1.Препоручени дневни унос Са*

Године	Жене	Мушкарци	Трудноћа	Дојење
0–6 месеца*	200 mg	200 mg		
7–12 месеца*	260 mg	260 mg		
1–3 године	700 mg	700 mg		
4–8 године	1000 mg	1000 mg		
9–13 године	1300 mg	1300 mg		
14–18 године	1300 mg	1300 mg	1300 mg	1300 mg
19–50 године	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg
51–70 године	1200 mg	1000 mg		
>70+ година	1200 mg	1200 mg		

\*Адекватан унос (AI)

За дојиље је препорука да дојиље млађе од 19 година треба да узимају 1300 mg Са дневно током трудноће и лактације, док старије од 19 година не треба да повећавају дневни унос. Постоје индикације да Са може да редукује озбиљност прееклампсије са ниским уносом Са, али без резултата код жена које су узимале адекватну дозу Са. (12)

У педијатријској популацији, деца тешка мање од 1800-2000g треба да добију храну богату минералима ради превенције рахитиса односно, фортификоване млечне формуле. (12)

Жене у посменопаузи би трбало да уносе 1200 mg Ca дневно заједно са витамином D. Препоруке важе и за старије од 65 година. (12)

#### 4.1.4.Последице недовољног уноса Ca:

Недостатак Ca може да доведе до стеопорозе. Такође, може бити узрок рахитиса код деце, мада је то чешће због недостатка витамина D. Код ове деце, хрскавица која расте се не минерализује адекватно, што може да остави трајне последице у структури скелета. Ефекат хроничног недостатка Ca је и остеомалација, код које нема адекватне минерализације костију. (13)

Хипокалцијемија је најчешће резултат недостатка витамина D или магнезијума, затим, смањене продукције паратиреоидног хормона или употребе неких лекова (бифосфонати, инхибитори протонске пумпе и др.).(13) Такође, унос Na преко 2300 mg дневно (односно кухињске соли преко 5 g дневно) може да доведе до повећаног излучивања Ca урином.(2)

Симптоми варирају, али најчешћи је повећана неуромускуларна иритабилност, која укључује периоде утрнулости, осећај пецкања у рукама и ногама, спазам мишића. У озбиљније симптоме спадају: калцификација бубрега, мозга, неуролошки симптоми попут биполарног поремећаја или депресије, катаракте, конгестивне срчане инсуфицијенције, парестезије, изненадни напади, и у ретким случајевима кома. (13)

#### 4.1.5.Последице прекомерног нивоа Ca у организму:

Хиперкалциемија и хиперкалциурија су ретки и углавном се јављају код карцинома и хиперпаратиреоидизма, а могу да доведу до слабости мишића, бубрежне инсуфицијенције, хипофосфатемије, затвора, мучнине, слабости, срчаних аритмија, повећаног ризика од смртности услед кардиоваскуларних болести. (13)

Прекомерни унос Ca се доводи у везу са појавом камена у бубрегу. До овога може доћи када се Ca узима у облику оралних суплемената, али не и при уношењу велике количине Ca из дијеталних извора. Такође, прекомерни унос Ca погоршава кардиоваскуларну болест. Рак простате би могао да буде повезан са узимањем високих доза Ca. Ово све је још увек предмет расправе. (12)

Утврђени горњи ниво узимања Ca је 2500 mg за одрасле особе од 19-50 године, а 2000 mg за старије. (12)

#### 4.1.6. Суплементација:

Потенцијалне индикације за суплементацију су остеомаластија, остеопенија и остеопороза, хипокалцијемски рахитис, хипопаратиреоидизам и хипокалцијемија код хроничне бубрежне болести. Најчешћа индикација за суплементацију Са је остеопороза, у смислу превенције али и успоравања прогресије болести. (12)

У суплементима, Са се налази углавном у облику соли карбоната или цитрата. Код људи са ниским нивоом желудачне киселине, ниво растворљивости СаСО<sub>2</sub> (садржи 40% елементарног Са) је нижи, што може да утиче на ресорпцију, па треба саветовати да се ови препарати узимају заједно са храном. За разлику од њега Са-цитрат (садржи 21% елементарног Са) може да се узима независно од хране. Процент апсорпције Са зависи и од количине Са који се унесе одјеном, па тако опада што је количина унетог елементарног Са већа. Највећи ниво апсорпције имамо при дози од 500mg или мање. Нпр., апсорпција за дозу од 300 mg је 36%, док је за дозу од 1000 mg 28%. (13)

Нежељени ефекти суплементације су гастроинтестиналне тегобе, попут диспепсије, мучнине и повраћања, гасова, надимања, затвора или њихова комбинација и они су ређи ако се Са узима у облику цитрата. Уколико се симптоми јаве, треба саветовати узимање са храном, промену облика Са који се узима, или узимање мањих доза више пута у току дана. (12) Комбинована терапија Са и Mg такође може да помогне да се ублаже нежељени ефекти, попут опстипације(2)

Дозе Са које могу имати штетан ефекат и/или доводе до нежељене реакције су оне од 2000 mg или веће (12).

У уобичајеним околностима, суплементацију калцијумом треба разматрати само у случајевима када је ниво дневног уноса Са испод 800 mg, поготову уколико није могуће повећати дневни унос путем хране.(12)

Код суплементације Са је битно водити рачуна о функцији бубрега. Код хроничне бубрежне болести или постојања камена у бубрегу је потребан опрез. Дозе Са од преко 2000 mg дневно могу да супримирају секрецију паратиреоиде код особа са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом. За особе које болују од тешке бубрежне болести је битно да одржавају адекватан серумски ниво Са и овде свакако треба избегавати високе дозе Са. (12)

Према AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases), особе са трансплантираном јетром и остеопенијом треба да редовно раде вежбе са теретом и да узимају суплементе Са и витамина D. (12)

CaCO<sub>2</sub> може да се користи као антацид, па ово треба узети у обзир приликом суплементације овим минералом.

Истовремена примена суплемената Са може да поремети дејство неких лекова:(13)

Долутегравир (Тivісау) -редукује се ниво у крви па га треба узети 2 сата пре или 6 сати након суплемента Са;

Левотироксин-Са интерферира са апсорпцијом овог тиреоидног хормона, па га треба узети са размаком од 4 сата;

Дугорочна примена литијума код биполарних поремећаја, може довести до хиперкалцијемije;

Хинолонски антибиотици (ципрофлоксацин) и тетрациклини (доксциклин)- ремети се апсорпција па их треба узети са размаком од 2 сата.

Препарати гвожђа и цинка ометају ресорпцију Са па при суплементацији треба правити размак од пар сати. (2)

#### 4.1.7.Истраживања:

Према испитивању из 2017. године које је обухватило 74 земље, показано је да само становници северноевропских земаља узимају Са у адекватној количини, односно 1000 mg/дан. Међутим, становници ових земаља, због положаја имају мањи ниво витамина D. (10)

Мета-анализа, рађена 2017 која је обухватила 2537 индивидуалаца, потврдила је да је адекватан унос Са кључни фактор у борби против редукције BMD (bone mineral density; у даљем тексту BMD) код жена у постменопаузи, са последничним смањењем ризика од прелома. Ова студија је такође потврдила да је за то довољна доза од 1200 mg. (10)

2018 је van den Heuvel системацким прегледом доступне литературе заједно са мета-анализом која је обухватила 33 рандомизирана испитивања и 25 проспективне студије са укупно 426 595 испитаника, закључено је да употреба 200-250 ml млека дневно повезана са смањењем ризика од прелома за најмање 5%. (10)

Узимање веће количине Са храном није повезано са стварањем калкулоза у бубрегу, али узимање у облику суплемената повећава овај ризик. Није познато због чега је тако, али једно од објашњења је присуство оксалне киселине у храни. (12)

Високе дозе Са потенцијално могу да погоршају постојеће кардиоваскуларне болести. Две независне мета анализе су показале благо повећан ризик од инфаркта миокарда код узимања

Са-суплементата. Међутим, неке друге студије и мета анализе не налазе повезаност суплементације калцијумом са повећаним ризиком од инфаркта миокарда, тако да се у смислу превенције и лечења остеопорозе може користити. (12)

#### 4.1.8. Закључак:

Како би се превенирао губитак ВМД исхрана треба да садржи млеко и јогурт: једна порција/дан, двапут недељно сир, и 2 L/дан калцијумом богате минералне воде. Због утицаја Na, дневни унос кухињске соли не треба да прелази 5g, а избор трба да буду намирнице богате калијумом: банане, авокадо, зелено лиснато поврће. (10)

Код недовољног уноса, препоручује се суплементација у уквиру препоручене дозе без ризика по срце. (12)

Како је биорасположивост Са већа када се суплементира у облику соли цитрата него карбоната, предност треба дати овом облику, а поготову код ахлорхидрије, оперативних захвата на дигестивном тракту, код употребе инхибитора протонске пумпе или H2-блокера. Такође, због постизања боље ресорпције, појединачну дозу треба ограничити на 500 mg елементарног Са.(12)

Бољи суплементи су они са чистим Са, пошто га садрже у већој количини. Са не може да се ресорбује из дигестивног тракта без присуства витамина D и студије показују да је боњи ефекат суплементације када се уносе заједно (није неопходно да буде и истовремено). Добра комбинација за Са је истовремена примена са Mg јер се тако поспешује ресорпција, а и може да се анулира ефекат опстипације. Узимање са храном, такође помаже апсорпцију, али и смањује ризик од појаве бубрежног камена.(2)



## 4.2. Витамин D:

### 4.2.1. Метаболички облици и значај за коштано ткиво:

Два основна облика витамина D су ергокалциферол (D<sub>2</sub>), облик који се до 2004 користио као главни облик за фортификацију хране и суплементацију и облик који се добија у кожи под дејством UV зрака из 7-дихидрохолестерола-холехалциферол (D<sub>3</sub>). Уласком у циркулацију, они се конвертују у јетри под дејством 25-хидроксилазе у 25-хидроксивитамин D, који даље у бубрезима прелази у активни облик 1,25-дихидроксивитамин D под дејством ензима 25-хидроксивитамин D-1 $\alpha$ -хидроксилазе. (9)

Можемо рећи да је витамина D стероидни хормон чија је главна улога у организму ресорпција Ca и P, као и у одржавању њихове хомеостазе. (17) Активацијом рецептора за витамин D уз помоћ његовог активног облика, стимулише се апсорпција Ca и P у дигестивном тракту, реасорпција Ca у тубулама бубрега, као и мобилизација Ca из костију. У минерализацији костију, допринос витамина D је превасходно преко ресорпције Ca и P. (9)

Улогу витамина D код остеопорозе треба сагледавати преко његовог активног облика, 1,25-дихидрокси витамина D у регулацији метаболизма минерала и процеса ремоделовања, а кроз утицај на формирање и активност остеобласта и остеокласта. (18) Према скоријим истраживањима, витамин D нема активну улогу у минерализацији костију, већ његов недостатак доводи до секундарног хиперпаратиреоидизма услед чега се интензивира процес ресорпције. Значи, оптимални ниво витамина D је од виталног значаја за здравље костију јер спречава губитак костију, али нема директног утицаја у поправљању стања губитка коштане масе, нпр. код менопаузе. (17)

Витамин D је такође неопходан за нормалан раст и развој мишићних влакана, па неадекватан ниво овог витамина негативни утиче на снагу мишића. (19)

### 4.2.2. Препоручени дневни унос:

Серумска концентрација 25-хидроксивитамина D (у даљем тексту 25(OH)D) тренутно је главни индикатор статуса витамина D у организму, због релативно дугог полу-живота од 15 дана, а изражава се у nmol/L или ng/ml где је 1 nmol/L једнак 0,4 ng/ml, а 1 ng/ml једнак 2,5 nmol/L. (19)

Потребно је да ниво 25(OH)D у крви буде између 20-30 ng/mL (50-75 nmol/L), а постиже се преко изложености сунцу, исхраном и суплементацијом. (17). Нижи ниво од овога, доводи до смањене ресорпције Ca у дигестивном тракту што за последицу има смањење нивоа Ca у

серуму, а ово секундарно може довести до хиперпаратиреоидизма. (9). Такође, FNB саветује да серумски ниво 25(OH)D треба да буде испод 50-60 ng/mL, мада је примећено да чак и нижи нивои (30-48 ng/mL) могу бити повезани са повећаним морталитетом, ризиком од неких канцера, ризиком од кардиоваскуларних догађаја, али и учесталијим падом и фрактурама код старијих појединаца. Такође, пожељно је да на крају лета ниво буде 75 nmol/L, пошто је очекиван пад у току зимских месеци за 10-25 nmol/L.(19)

Полазећи од претпоставке да је изложеност сунцу минимална, FNB (Food and Nutrition Board) је дао препоручен дневни унос (RDA) за витамин D, који је довољан за одржавање здравља костију, а приказан је у табели: (19)

*Табела 2. Препоручени дневни унос за витамин D*

Године	Мушкарци	Жене	Трудноћа	Дојење
0-12 месеци*	10 mcg (400 IU)	10 mcg (400 IU)		
1-13 године	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)		
14-18 године	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)
19-50 године	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)
51-13 године	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)		
>70 године	20 mcg (800 IU)	20 mcg (800 IU)		

\*Адекватан унос

Ове препоруке могу да се разликују зависно од земље. Друштво Ендокринолога у Америци препоручује рутинску суплементацију витамином D код деце старости од 1-18 године, код трудница, код пре-дијабетеса и за особе од 75-е године и старије, док за здраве одрасле појединце од 19 до 74-е не препоручује рутинску суплементацију. Такође, саветује да се треба придржавати препоручених доза.(19)

#### 4.2.3. Дијетални извори:

Главни извор витамина D је UVB-зрачење. Пошто много фактора утиче на количину овог зрачења, тешко је установити колико тачно је потребно да се излажемо сунчавој светлости, како би обезбедили довољно витамина D. По мишљењу неких научника, довољно је провести 5-30 минута на сунцу, поготову у периоду од 10-16 сати, било дневно или најмање два пута недељно са изложеним лицем, рукама, раменима, шакама и ногама без наочара за сунце и наношења креме са заштитним фактором. Међутим, UV-зрачење је канцерогено и главни је

узрочник рака коже, па се препоручује коришћење крема са заштитним фактором. Показано је да чак и креме са заштитним фактором 8 за 92,5% блокирају продукцију витамина D.(9) Због овога су нам битни и дијетални извори овог витамина. (19)

Извори витамина D3 су масне рибе и уље јетре бакалара и у мањој количини жуманце јајета, говеђа и свињска јетра и месо, док D2 налазимо у квасцу и печуркама које су биле изложене сунцу (као ергостерол из којег се даље синтетише витамина D2). Извори могу бити и фортификаване намирнице (млеко и млечни производи, уље, сок од наранџе, житарице) (9)

Ресорпција витамина D из хране се углавном одвија у дуоденуму на сличан начин као и ресорпција липида, тако што се инкорпорира у мицеле са солима жучи. Доминира ресорпција пасивним путем, али постоје евиденције да се одвија и активни транспорт витамина D преко холестерол-транспортног протеина.(20) Након што се ресорбује, везује се за транспортни протеин којим се преноси до адипозног ткива где се складишти. (9)

#### 4.2.4.Недостатак витамина D са могућим узроцима недостатка:

Амерички Институт за Медицину препоручује ниво 25(OH)D од 20 ng/mL као довољан за одржавање здравља наших костију. (10). Када је ниво нижи, ради се о дефициту. Дефицит овог витамина је главни глобални здравствени проблем за све старосне категорије, пошто се процењује да једна милијарда људи у свету пати од недостатка овог витамина. Разлог за ово углавном лежи у модерном стилу живота, али и факторима животне средине, а у основи је ограничена изложеност коже сунчевим зрацима. Сходно овоме, дефициту су нарочито подложни становници северне хемисфере.(9)

Факторе који утичу на статус витамина D у организму можемо поделити у више група:(9)

1. Фактори који утичу на синтезу у кожи, где спадају:

- ❖ Средства која блокирају UVB радијацију (пигментација коже и употреба заштитних фактора у препаратима за сунчање који могу да редукују продукцију за 99%).
- ❖ Количина UVB зрака која стиже до површине земље, као и угао под којим је сунце у зениту а који зависи од географске ширине, који део дана је у питању као и у ком годишњем добу се налазимо.
- ❖ Количина 7-дихидрохолестерола у кожи, која се смањује са годинама (синтеза D3 је за око 75% смањена код седамдесетогодишњака), као и код пресађивања коже, или код опекотина.

2. Фактори који утичу на биорасположивост:

- ❖ Смањена апсорпција као последица обољења попут цистичне фиброзе, целијакије, кронове болести, бајпаса, вишове болести.
- ❖ Гојазност због веће дистрибуције у масном ткиву.

3. Фактори који утичу на 25-хидроксилацију која се одвија у јетри, па је самим тим смањена код оштећења јетре, а огледа се у смањењу апсорпције код благог до средњег оштећења, до смањене продукције 25(OH)D када је ниво функционалних хепатоцита испод 10%.

4. Код нефротског синдрома путем урина долази до губитка протеина за који се везује витамин D, што доводи до повећаног губитка 25(OH)D урином.

5. Фактори који утичу на катаболизам:

- ❖ Лекови попут антиепилептика, глукокортикоида, лекова за HIV подстичу катаболизам активних облика у неактивне, чиме се смањује ниво активности.
- ❖ Хипертиреозидизам и грануламатозна обољења (као код туберкулозе, ходжкиновог лимфома, саркоидозе).

6. Фактори који утичу на 1 $\alpha$ -хидроксилацију:

- ❖ Код хроничне бубрежне болести услед хиперфосфатемије се супримира активност 1 $\alpha$ -хидроксилазе што доводи до смањене синтезе 1,25(OH)<sub>2</sub>D.
- ❖ Тумори који доводе до остеомалације, смањењем активности овог ензима.
- ❖ Примарни хиперпаратиреоидизам и грануломатозне болести где висок ниво PTH и макрофага доводе до повећане конверзије 25(OH)D у 1,25(OH)<sub>2</sub>D чиме је ниво 1,25(OH)<sub>2</sub>D изразито висок.
- ❖ Код рахитиса изазваног недостатком витамина D или P.

7. Фактори везани за одзивност витамина D:

- ❖ Код рахитиса услед мутације гена, као и код повећане продукције витамин D везујућег протеина долази до смањене разградње 1,25(OH)<sub>2</sub>D (повећане отпорности), чиме се његов ниво повећава.(9)

На основу овога можемо рећи да у особе које су у ризику од ниског нивоа витамина D спадају: старија популација, а посебно непокретне особе и особе смештене у институте; затим популација радноспособног становништва која велики број сати проводи у затвореном простору (канцеларијски радници, радници у фабрикама или складиштима, таксисти, радници ноћне смене); људи са тамном кожом; они који имају низак ниво физичке активности; оболели од неких хроничних болести попут дијабетеса, хроничне бубрежне болести, обољења јетре, паратиреоидне жлезде, гастроинтестиналног малапсортивног синдрома; гојазне особе,

поготову код високог нивоа висцеларне масноће; након оперативног баријатријског захвата; бебе чије маме имају недостатак витамина D; код употребе одређених лекова ( фенобарбитон, карбамазепин, дексаметазон, рифампицин, нифедипин, спиронолактон, ритановир, ципротерон ацетат). (20)

Рахитис код деце је најчешће узрокован недостатком витамина D. (17). Осим тога, недостатак доводи до остеомалације (поремећај минерализације костију), може да погорша стање остеопорозе. Повезан је и са хроничним мишићносkeletalним болом, слабошћу мишића и повећаном склоношћу ка паду (скелетни мишићи такође имају рецепторе за витамин D). (9)

#### 4.2.5. Суфицит и токсични ефекат витамина D:

Постоји забринутост да је витамин D један од најтоксичнијих липосолубилних витамина. 1950-е је у Великој Британији пријављен одређени број случајева код мале деце са деформитетима лица, суправалвуларном аортном стенозом, благом менталном ретардацијом и хиперкалцијемијом. (17) Накнадно је установљено да је ово последица давања високих доза витамина D (35 000 IU дневно).(20)

На основу водича клиничке праксе Америчког Удружења Ендокринолога, токсични ефекат витамина D није примећен до нивоа 25(OH)D већег од 150 ng/mL или 375 nmol/L . (9)

Токсичност витамина D је озбиљно клиничко стање које карактерише екседно високи ниво у серуму, а као последицу има тешку хиперкалцијемију која може да перзистира у дужем временском периоду. Јавља се и хиперкалциурија, хиперфосфатемија, а ниво РТН је изразито низак. На срећу, ово је ретка појава, пошто су дозе које могу довести до овога јако високе. (20)

Осим секундарно изазване хипервитаминозе, услед давања екстремно високих доза, до овога може доћи и услед неких поремећаја у организму, као што су: ексесивна продукција калцитриола код грануломатозног поремећаја, лимфома, примарног хиперпаратиреоидизма, идиопацке инфантилне хиперкалцијемије (ендогена хипервитаминоза D). (20)

#### 4.2.6. Суплементација:

Доза витамина D се изражава у IU (интернационална јединица) где 10µg одговара 400 IU.

Препоручене дозе за суплементацију се налазе у табели:(9)

Табела 3. Препоручене дозе витамина D за суплементацију

Староне групе	За појединце у ризику од дефицита витамина D		Третман пацијената са дефицитом витамина D
	Дневне потребе	Горњи лимит	
0–1 год.	400–1000 IU	2000 IU	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2000 IU/д или 50,000 IU/нд витамина D<sub>2</sub> или D<sub>3</sub> најмање 6 нд да се постигне серумски 25(OH)D &gt; 30 ng/ml</li> <li>• терапија одржавања од 400–1000 IU/д</li> </ul>
1–18 год.	600–1000 IU	4000 IU	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2000 IU/д или 50,000 IU/нд витамина D<sub>2</sub> или D<sub>3</sub> најмање 6 нд да се постигне серумски 25(OH)D &gt; 30 ng/ml</li> <li>• Терапија одржавања од 600–1000 IU/д</li> </ul>
>18 год.	1500–2000 IU	10,000 IU	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6000 IU/д или 50,000 IU/нд витамина D<sub>2</sub> или D<sub>3</sub> током 8 нд да се постигне серумски 25(OH)D &gt; 30 ng/ml</li> <li>• Терапија одржавања од 1500–2000 IU/д</li> </ul>

ESP (Endocrine Society Practice) водич за унос витамина D за појединце у ризику од дефицита витамина D и дозе за терапијски третман пацијената са дефицитом витамина D.

Најчешће се даје орално и то као холекалциферол (D<sub>3</sub>), а ређе као ергокалциферол (D<sub>2</sub>-нпр. код вегана који инсистирају на неживотињском пореклу). У неким случајевима, користи се и калцифедиол (25(OH)D-код малапсорпције, гојазних пацијената, CYP2R1 дисфункције или када је потребно брзо повећање серумског нивоа), као и калцитриол (1,25(OH)<sub>2</sub>D-хормонска замена код особа са недостатком 1 $\alpha$ -хидроксилазе, неких облика рахитиса, као алтернатива код недостатка PTH, код бубрежне инсуфицијенције и увек треба размотрити могућност давања мање активних формула) или алфакалцитриол (1 $\alpha$ -хидроксивитамин D). (20)

Суплементација са 25(OH)D има преност у односу на D<sub>3</sub> због веће хидрофилности 25(OH)D, мање пријемчивости за адипозно ткиво, мањег волумена дистрибуције и краћег полуживота. Калцифедиол се боље апсорбује, долази до бржег пораста серумских концентрација 25(OH)D<sub>3</sub>. За разлику од D<sub>3</sub> који се углавном депонује у масном ткиву, 25(OH)D се равномерније распоређује у организму и то 20% у мишићима, 30% у циркулацији, 35% у адипозном ткиву и 15% на остатку организма. Ниво 25(OH)D у серуму може да се предвиди на основу примењене дозе, а и доводи до ефикасне супресије PTH. У случају токсичности, ако је дат овај облик, то се боље решава. (20)

Калцитриол је облик који није погодан за суплементацију и фортификацију хране из разлога што његова примена, према већем броју студија, може да доведе до значајног пораста нивоа

Са и Р у серуму, па његова примена захтева строги мониторинг и ограничена је на случајеве када је активност бубрежне 1 $\alpha$ -хидроксилазе лимитирана или је нема, стим што је и тада препорука да се дају мање активни облици као што су максикалцитол, фалекалцитол, парикалцитол или доксеркалциферол. Његов полуживот је 5 до 8 сати, па се даје на дневном нивоу. Он промовише апсорпцију Са и супримира секрецију РТН. (20)

Не постоји довољан број студија које се баве компаративном фармакокинетиком различитих доза витамина D, тако да није потпуно јасно у ком режиму га треба давати (у којој дози, колико често или колико дуго). Ово се поготову компликује чињеницом да многи фактори, попут гојазности, имају утицај на ефекат суплементације. (20)

Витамин D се најчешће даје орално у облику D3. Постоје и случајеви када орални пут није ефикасан, као нпр. код интерстиналне малапсорпције када га треба дати парентерално. У овом случају, најбоље је користити интрамускуларну болус ињекцију холекалциферола. Разматра се и трансдермално давање, али за то још увек не постоји довољно података. (20)

Степен апсорпције из суплемената може да варира од 55 до 99%. Препорука је да се суплементи витамина D узимају заједно са храном која садржи масноће. Постоје и форме суплемената где је витамин D инкорпоран унутар уљаних желатинозних капсула, али не постоји довољно доказа да је овај облик бољи од таблетираног облика. Заправо, у случају отежане апсорпције, као нпр. код цистичне фиброзе, постоје индиције да се боља ресорпција постиже из таблетираног облика. Максимални ниво у плазми се достиже за 24 сата. (20)

Студије које проучавају суплементацију витамином D треба да одговоре на неколико питања која укључују токсичност витамина D када се даје у високим дозама, али и оптимални режим давања с обзиром да се депонује у кожи, што омогућава давање болус доза. (20)

Код суплементације треба да водимо рачуна да тиазидни диуретици, који смањују излучивање Са урином, могу у комбинацији са суплементима D витамина да доведу до хиперкалцијемije, поготову код старијих особа са компромитованом бубрежном функцијом или код хиперпаратиреоидизма. (19)

#### 4.2.7.Истраживања:

Путем неколико студија у Северној Америци и Европи, показано да 40-100% старије популације има недостатак витамина D. Испитивање које је обухватило младе здраве студенте, лекаре и становнике у болници у Бостону који су дневно пили чашу млека и узимали дневно мултивитамине, показало је да је учесталост недостатка витамина D на крају зиме 32%. Такође, заблуда је да су становници који живе близу екватора поштеђени од недостатка овог витамина.

Заправо, код 50 до 80% деце и одраслих са Блиског истока, из Индије, Бразила и Југоисточне Азије се пријављује дефицит витамина D. Ово се објашњава традиционалним прекривањем тела код жена са Блиског Истока, повећаном нивоу меланина у кожи код Африканаца који живе у урбаној зони, недостатку суплементације и фортификације хране витамином D и неадекватном изложеношћу сунчавој светлости. Код трудница и новорођенчади је у једној студији показано да 73% жена и 80% њихове новорођене деце има недостатак витамина D у тренутку рођења иако су труднице биле суплементирани пренаталним мултивитаминским комплексом са 400 IU витамина D. (9)

Рандомизирана студија спроведена код особа са кућном негом показала је да суплементација од 800 IU/дан витамина D2 са Ca доводи у 72% случајева до редукције ризика ка паду у поређењу са плацебом. Овај ефекат није забележен када се дају мање дозе од 800 IU/дан. Ово потврђује и мета-анализа која је обухватила 5 студија са укупно 1237 ипитаника старије популације која показује да је у 22% случаја смањена инциденца пада код суплементације витамином D (800 IU +Ca) у поређењу са плацебом или суплементацијом само Ca, или ако је доза била 400 IU. Значи да је закључак студије да витамин D дат у дози од најмање 800 IU заједно са Ca, доводи до редукције учесталости пада.(9)

Мета-анализа која је поредила суплементацију витамина D заједно са Ca у односу на суплементацију само витамином D је показала да код комбиноване суплементације долази до смањења учесталости прелома кука за 10%, док је учинак суплементације само витамином D испод 1%. Такође, скорашњи проспективна студија која се бавила прегледом више мета-анализа, налази да једино комбинована терапија доводи до редукције прелома кука за 16-18% у 8 од 13 мета анализа, и било ког прелома за 5-26% у 8 од 14 мета-анализа као и да је ово посебно наглашено код старијих ослабљених појединаца или оних који су се налазили у колективном смештају. (20)

Бројне студије су показале да серумски нивои 25(OH)D виши када се суплементација врши помоћу D3 у поређењу са D2. Међутим, овде постоји дебата у вези начина којим је извршено мерење 25(OH)D, пошто различитим процедурама могу да се добију драстично различити резултати. Када се ради о болус дозама, ту D3 треба да има недвосмислену предност, пошто је бројним студијама установљени да применом D2 може битно да се промени метаболизам витамина D, са повећаном активношћу 24-хидроксилазе. (20)

Calgary студија (или JAMA студија) се бавила испитивањем примене високих доза од 10 000 IU витамина D на кости, мерећи нивое његових метаболита у серуму. Закључак студије је да



је за губитак коштане масе суплементацијом високим дозама, одговорао неколико метаболита али не и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . (20)

На основу истраживања препоручено да дозе код гојазних особа треба да буду 2,6 пута, а код предгојазних 1,47 пута веће него код нормално ухрањених особа, због нижег серумског нивоа  $25(\text{OH})\text{D}$ .(20)

На токсичност витамина D, може да утиче неколико фактора, као што су количина Ca и витамина D које се уносе храном, количина суплементираниог Ca, третман вештачким UV зрацима; затим-пол, старост, статус витамина D, метаболизам. Због свега овога, не постоји јасан консензус око доза које доводе до токсичног ефекта.

Неколико мета-анализа показује да учесталије давање витамина D даје боље ефекте од болус дозе. Скорија студија у којој су дозе витамина D3 ординирани у три различита режима и то: дневно 10 000 IU 8 недеља, а затим 1 000 IU 4 недеље; 50 000 IU недељно током 12 недеља и 100 000 IU сваке друге недеље 12 недеља. У групи која је суплементирана на дневном нивоу је најбрже постигнут потребан серумски ниво  $25(\text{OH})\text{D}$  (за мање од 2 недеље). Међутим, код мањих дневних доза ( $\leq 2000$  IU), овај потенцијал дневне дозе је мање уочљив. Две студије, једна је поредила 2000 IU /дан са 50 000 IU месечно, а друга 800 IU наспрам 5 600 IU месечно, такође указују на ово. (20)

Давање већих доза у недељном или месечном режиму давања би могло да има предност код старијих особа или код деце, али због могућности токсичног ефекта високе болус дозе, не постоји јасан консензус у вези овог поједностављења режима давања. Поготову је ово случај када говоримо о месечним дозама. До сада не постоје докази који би показали супериорност недељне или месечне дозе у односу на дневни режим суплементације, али су рађена испитивања која су имала за циљ да утврде колико се поштује редовни режим терапије и закључак таквих студија је да старија популација углавном редовно узима витамин D, док извесни проблеми постоје код деце и адолесцената, па би у овој популацији требало размотрити могући прелазак на недељни режим давања. (20)

Месечне болус дозе се ипак користе у случајевима када је поремећена ресорпција витамина D и када он мора да се апликује парентерално (целијакија, инсуфицијенција панкреаса, синдром иритабилног колона, после баријатријског оперативног захвата). Студије које су иапитивале ниво серумског  $25(\text{OH})\text{D}$  након оралне и парентералне болус дозе од 300 000 IU D3 витамина су утврдила да је серумска концентрација код ове групе оболелих већа када се он да у облику интрамускуларне ињекције. Нежељена дејства овако високих доза су између осталих, повећана

учесталост падова и последично, фрактура. Наравно, ово се користи само када је неопходно брзо повећати ниво серумског D витамина код хиповитаминозе и у том смислу, може се дати и старијим пацијентима који не поштују дневни или недељни режим узимања D витамина. Болус ињекције треба давати у клиничким условима и постоји консензус да доза не треба да прелази 100 000 IU. (20)

#### 4.2.8. Закључак:

На основу овога, можемо рећи да ниво витамина D треба да буде већи током летње сезоне, како пад у зимском периоду не би био испод оптимума. (20)

Ефекат дате дозе витамина D на ниво 25(OH)D зависи од неколико фактора: телесне тежине, степена апсорпције, исхране, нивоа масти у организму, активности CYP2R1. Препоручена максимална дневна доза, према Америчкој Националној Академији за Медицину је 4000 IU, мада неки аутори сматрају да би то требало да буде 2000 IU. Доза од 400 IU до 800 IU би требала да задовољи потребе здравих појединаца. Такође, дозу треба прилагодити стању организма. Због могуће токсичности, треба избегавати примену производа који нису лиценцирани. Код хиперкалцијемije мора увек да се узме у разматрање могућност токсичног ефекта витамина D (20)

Према Америчком водичу за остеопорозу серумски ниво витамина D треба да буде између 30 ng/ml и 50 ng/ml (здрави појединци без проблема са коштаном системом могу да имају и ниво од 20 ng/ml). Суплементације је неопходна почев од педесете година живота у дози од 800 до 1000 IU/дан. Веће дозе могу бити неопходне у појединим случајевима као што је нпр. малапсорпција.(3)

Показано је да суплементирање витамином D на дневном нивоу има предност када говоримо о нивоу 25(OH)D у серуму, али и користи које нису везане за скелетни систем. Овим такође избегавамо ризике везане за давање високих доза витамина D. (20)

## 4.3.Протеини:

### 4.3.1.Значај протеина за кости:

Коштано ткиво се састоји 60% од минералног дела којег чини превасходно Са у облику хидроксиапатита, док преосталих 40% је органски део састављен од воде, колагена и неколагених протеина.(21)

У људском организму постоји 28 различитих типова колагена. 90% укупног органског дела костију чини колаген типа I, а осим њега, у костима су присутни и колаген тип III и V. (21; 22)

Колаген је најважнији протеин који се ствара у орглизму људи, а превасходно се састоји од аминокиселина: глицин, пролин и хидроксипролин. Оне чине примарну структуру колагена. Ланци ових аминокиселина су намотани у виду спирале и то је секундарна структура. Терцијарну структуру чини трострука спирала, а квартерарну чини супер-спирала, која настаје додатним увијањем. Ова структура је веома стабилна захваљујући водоничним везама између глицина и суседног ланца. (22)

У периоду између 18 и 29 године, организам почиње да губи колаген. Након четрдесете тај губитак је око 1% годишње да би око осамдесете његова продукција могла да падне за 75%. Фактори који дају допринос овоме су слободни радикали, неадекватна исхрана, пушење, алкохолизам и болести.(22)

### 4.3.2.Препоручени дневни унос и дијетални извори:

Задњих година се дебатује о могућем штетном ефекту претераног уноса протеина на здравље костију. Наиме, услед претераног уноса протеина, пре свега животињског порекла, расте продукција киселина у организму, што може да изазове ацидозу услед чега долази до повећаног губитка калцијума урином.(10)

Међутим, нешто виши ниво протеина од препорученог (0,8-0,9 g/kg/дан), код одређених категорија људи, као што је старија популација, заправо има позитиван ефекат на здравље костију. Ово је у извесној мери повезано и са губитком мишићне масе код старије популације, па је код саркопеније препоручено да дневни унос протеина биде између 1,2-1,5 g/kg/дан. (10)

Као извор протеина, предност треба дати намирницама које осим протеина садрже и знатну количину Са и у том смислу се издвајају млеко и млечни производи, риба и плодови мора, а од намирница биљног порекла-бадем. (10) Тако нпр. 1L млека обезбеђује 32 g протеина и 1200 mg Са, а јогурт обogaћен млеком у праху обезбеђује за 50% већу количину ових нутријената.(23)

### 4.3.3. Суплементација:

Као протеински суплемент могу да се користе протеини млека као што је whey-протеин или колаген различитог порекла (говеђи, морски), затим биоактивни пептиди добивени из жуманцета јаја, мембрана из коре љуске јајета и др..(10; 21)

Употреба протеинских суплемената за превенцију и третман остеопорозе се још увек испитује и велики број студија је у предклиничкој фази. Пример су хидролизоване пептиди жуманца јаја (у даљем тексту YPER) који промовишу пролиферацију и диференцијацију остеобласта код пацова, али ефекат није испитиван у људском организму.(24)

Колаген је такође нешто што изискује пажњу. Он има велику примену како у прехранбеној индустрији, тако и у медицини. У медицинске сврхе може да се користи за јачање тетива, за коштаног ткива, за кожу и зарастање рана, као биоматерија у хирургији.(22)

За суплементацију се користе хидролизоване пептиди колагена. Они се добијају денатурализацијом природног колагена хемијским, ензимским или термичким путем. Хемијска и ензимска хидролиза су корозивне и у финалном производу су велике концентрације соли. Ензимска хидролиза утиче и на физичкохемијске и биолошке особине добијених пептида. Термичка користи високу температуру (150-250 °C) и притисак (350-3900 КРа), а добијени пептиди су мање молекулске тежине, чиме се лакше варе и боље ресорбују. Врста и степен хидролизе колагена одређују његов антиоксидантни капацитет, антимицробну активност и биорасположивост. Због антиоксидативног и антимицробног ефекта, пептиди колагена могу да се користе као састојак функционалне хране. Ови пептиди, такође, показују способност везивања Ca<sup>+</sup> јона повећавајући тако његову биорасположивост.(22)

Природни колаген типа I може да се екстрахује из различитих извора, али је главни говеђи колаген због велике доступности и сличности са хуманим колагеном. Екстракција може да се врши из различитих ткива, као што су кости, тетиве, плућно или везивно ткиво.(22)

Други важан извор је свињски колаген који има велику сличност са хуманим колагеном, па ретко долази до алергијске реакције. Добија се из коже.(22)

У последње време, нарочита пажња се посвећује морском колагену. Он се може добити од риба, медуза или сунђера. У поређењу са говеђим колагеном, колаген из мора има вишеструке предности јер је лако доступан, само неколико токсичних ефеката када се узима прописана доза, нема ограничења примене из религијских разлога. Говеђим колагеном може да се пренесе високо опасна BSE (bovine spongiform encephalopathy) и TSE (transmissible spongiform encephalopathy). (25)

Извори морског колагена могу да буду рибља кожа, кости и крњушти, изнутрице, тако да је овај тип колагена високо доступан, а уз то и доприноси очувању животне средине. Проблем је што се знатан део рибњег колагена одбаци у процесу прераде хране. Тако би се већом употребом овог колагена редуковала количина отпада. Осим тога, овај колаген има низ других примена као што су зарастање рана, у козметици, за регенерацију ткива. Морски колаген се хидролизује лакше од колагена сисара, па је погоднији за даљу обраду у деривате пептида. Међутим, показује мању термостабилност од говеђег колагена.(22; 25)

Алтернативни извор колагена могу да буду пилеће ножице, што је такође битно за очување животне средине, пошто и оне у великој мери представљају индустријски отпад. За добијање овог колагена се користи ензимска хидролиза. Негативна страна овог колагена су могоће алергијске реакције. Преднос је у ниској цени.(22; 26)

Студије показују да хидролизоване колаген у комбинацији са Са и витамином D може да има позитиван ефекат на метаболизам костију. Хидролизоване колаген може да допринесе и поправљању мишићне масе и снаге. Притом, нежељени ефекти су углавном благи: мучнина, гасови, горушица. Они који су алергични на рибу и морске плодове, треба да избегавају овај колаген. Такође, не постоји колаген биљног порекла, па тако ни колаген за вегане. (27)

#### 4.3.4.Истраживања:

У неким студијама је забележено да при повећаном уносу протеина животињског порекла, долази до повећаног губитка Са урином. Овакви резултати нису добивени када се користе протеини биљног порекла. Међутим, ове студије имају низ недостатака, а између осталог често није могуће утврдити степен апсорпције Са у дигестивном тракту, што би било неопходно да би се у потпуности повезао ефекат протеина са излучивањем Са. (10)

Друге пак студије показују да неадекватан унос протеина, испод препорученог, када је унос осталих нутријената адекватан, може довести до секундарног хиперпаратиреоидизма, што даље за последицу има хиперкалциурију и појаву камена у бубрегу. Такође, показано је да повећан унос протеина, посебно животињског порекла, код одређених популација има позитиван учинак по здравље костију. Тако је мета-анализом која је обухватила 12 кохорт и једну рандомизирану студију са укупно 273 087 испитаника, углавном жена у постменопаузи и мушкараца старијих од 65 година, показано да повећан унос протеина може за 11% да смањи инциденцу прелома кука. (10)

Постоје и студије које повезују повећан ризик од остеопорозе са саркопенијом, односно повећаним губитком мишићне масе. Заправо, повећани губитак мишићне масе који се

природно дешава са годинама, повећава ризик не само за развој саркопеније, већ и за развој остеопорозе, а унос протеина овде игра битну улогу. (10)

Рандомизирана студија из 2015 је током 18 месеци пратила 208 испитаника који су путем хране пријавили унос протеина 0,6-1 g/kg/дан, тако што је поредила групу која је суплементисана са 45 g whey-протеина са групом која је добијала калоријски еквивалентну количину малтодекстрозе. Закључак студије је да нема значајне разлике у ВМД у кичменом стубу и на другим локацијама. (10)

Скорија студија је испитивала суплементацију whey-протеином фортификованим са Са и витамином D, у поређењу са групом која је добијала малтодекстрин и резултат је показао редукцију за 30% СТХ (C-terminal cross-linked telopeptide type I collagen; биомаркер ресорпције костију), али су даља испитивања неопходна да би се утврдио позитиван ефекат суплементације протеином. (10)

Протеинска суплементација, као алтернативно решење за остеопорозу је нешто што привлачи пажњу задњих неколико година. У том смислу, посебно се испитује колаген.

Студије спроведене у скорије време показују да се ВМД поправља комбинованим узимањем колагена, витамина D и Са. Сматра се да пептиди колагена побољшавају задржавање Са као и да имају директан утицај на метаболизам костију кроз утицај на ослобађање хормона раста и регулацију активности остеобласта.(28)

Истиче се König студија која је испитивала ефекат специфичних колагенских пептида на ВМД кичменог стуба и врата бутне кости код 131 жене у периоду постменопаузе током 4 године. Из студије су искључене испитанице са тешким хроничним обољењем, ко-морбитетима, као и оне које су у последњих годину дана узимале терапију за остеопорозу. Испитанице су узимале 5g колагена (тип I) дневно размућеног у чаши воде и показано је да после 1 године долази до статистички значајног повећања T-score, фактора који се користи за постављање дијагнозе остеопорозе и процену ризика од прелома, док је у контролној групи T-score показивао да се ВМД смањује. За кичмени стуб повећање је ВМД је износило 5,79-8,16%, а за врат феморалне кости 1,23-4,21%. Недостатак студије је мали број испитаника, што повећава вероватноћу грешке. Такође, у периоду од 4 године, није било пријаве нежељених реакција, као ни патолошких налаза у рутинском тестирању.(28)

До данас је недовољан број клиничких студија које проучавају остеопротективни ефекат колагених пептида, поготову у смислу њихове самосталне примене.

Морски колаген даје обећавајуће резултате у процесу регенерације костију након прелома. Морски колаген је биоактивни пептид који помаже у ресорпцији Са и Zn коју су значајни за превенцију остеопорозе. Истраживање овог колагена је у предклиничкој фази. Студија на пацовима је показала да колаген једне врсте лососа повећава ниво серумског остеокалцина (протеинског хормона којег секретују остеобласти). Остеокалцин игра улогу у регенерацији и очувању костију кроз интеракцију са Са. Овом студијом је утврђено и да постоји статистички значајно повећање органског матрикса, густине, дужине и присуства минерала у феморалној кости у групи пацова који су добијали колаген. Даља истраживања су неопходна како би се утврдили потенцијални нежељени ефекти.(25)

УРЕР поспешује процес формирања костију код пацова, на шта указују повећани серумски нивои ВGP и BALP, осетљивих маркера коштане формације. Такође, нивои TRAP и СТХ-1, маркера остеокласта током ресорпије кости, опадају. Мерена је и ВMD феморалне кости пацова и показано је да она расте код групе која је добијала УРЕР. Контролна група пацова је имала индуковану остеопорозу. Закључак ове студије је да биоактивни пептиди жуманца јаја могу да превенирају губитак коштане масе код пацова. (24)

#### 4.3.5. Закључак:

Адекватан унос протеина (најмање 1 g/kg телесне тежине на дан) је од виталног значаја за одржавање адекватне густине кости, али и мишићне масе и снаге. Храна треба да садржи како протеине животињског порекла, тако и протеине биљног порекла. (10). Уз адекватни унос протеина, треба обратити пажњу и на физичку активнос, унос Са од најмање 1200 mg/dan, витамина D (800 IU) и потенцијалну суплементацију са В12.(28)

## 4.4.Остали нутријенти од значаја за здравље костију:

### **4.4.1.Витамин А (ретинол):**

Према досадашњим испитивањима, ниске дозе витамина А немају утицај на здравље костију одраслих, док високе негативно утичу на формирање коштаног ткива, а поготову кортикалног дела. Негативни ефекат се односи на чист витамин А, док његов провитамин  $\beta$ -каротен, који се у интерстиналиним ћелијама конвертује у ретинол, са друге стране има позитиван ефекат на кости. Механизам овога је још увек у фази испитивања. У ин-витро условима, ретинол-активни облик витамина А, супримира активност остеобласта и стимулише формирање остеокласта, али постоје и студије које га повезују са витамином D, односно, смањеном ресорпцијом Ca у дигестивном тракту. Тако, постоје студије које указују на то да витамин А нема штетан ефекат уколико је витамин D присутан у довољној количини.(10) Код деце, студије пак показују да недостатак овог витамина има негативан ефекат на кости. (29)

Из овог разлога, суплементација витамином А не доприноси здрављу костију, док његов провитамин ( $\beta$ -каротен) има позитиван утицај, па је препоручљиво исхраном унести витамин А у овом облику. Извори  $\beta$ -каротена су намирнице биљног порекла као нпр. парадајз, шаргарепа, кромпир, жута тиква, манго. (10)

### **4.4.2.Витамин Е (токоферол):**

Оксидативни стрес може да има утицај на активност остеобласта и формирање костију, последично доводећи до остеопорозе. Витамин Е, снажан антиоксиданс, има значајну анти-инфламаторну и имуномодулаторску улогу у метаболизму костију. Број студија које би недвосмислено показале позитиван ефекат овог витамина код остеопорозе је недовољан, али га свакако треба уносити у довољној количини. (10)

Протективно дејство витамина Е није ограничено само на његов антиоксидативни ефекат, већ показује ефекат у промоцији диференцијације остеобласта, али и поспешује процес минерализације. (29)

Овај витамин се налази у биљним уљима као што су сунцокретово, бадемово, кукурузно, палмино, девичанско маслиново; затим у коштуњавом воћу попут бадема, лешника; у ароматичном биљу као што су першун, жалфија, рузмарин, тимјан, мајоран што може да послужи као одлична замена за со.(10)



#### **4.4.3.Витамин К:**

Последњих година се придаје све већа пажња доприносу овог витамина здрављу костију. Витамин К је кофактор ензима укључених у метаболизам костију и доприноси минерализацији захваљујући утицају на остеокалцин карбоксилацију. Витамин К може да се депонује у јетри, али не у великој количини, па је стога неопходно да га организам добија на дневном нивоу. (10)

Студије повезују недовољан унос овог витамина, са ризиком од остеопорозе, поготову код популације која је угрожена, као што су жене у менопаузи. Главни извори су зелено лиснато поврће попут купуса и спанаћа, затим броколи, а од воћа-киви и авокадо. (10)

Студије показују да је овај витамин способан да поспеши формирање остеобласта, док с друге стране, редукује диференцијацију остеокласта и процес ресорпције костију. (29)

Од посебног значаја за здравље костију је облик овог витамина познат као К2 или менакинон. Студије показују како допринос у повећању ВМД, тако и у превенцији прелома. Суплементација овим витамином има потенцијал да повећа остеопротективни ефекат Са и витамина D. Такође, К2 може да превенира васкуларну калцификацију. (29)

Код особа са високим ризиком од хиперкоагуабилности, суплементација овим витамином мора бити под строгим мониторингом, због његове улоге у стварању крвних угрушака. (29)

Амерички Национални Институт Здравља наглашава несигурност у вези са суплементацијом витамином К у смислу превенције прелома, мада је у Јапану К2 одобрен за третман остеопорозе још од 1995 (30)

Витамин К2 се превасходно налази у намирницама животињског порекла, као што су млеко, сир, јаја и месо.(30)

#### **4.4.4.Витамини В групе:**

Изгледа да повећање нивоа хомоцистеина може да допринесе развоју остеопорозе повећањем нивоа интрацелуларног реактивног кисеоника (ROS). Улогу у метаболизму хомоцистеина имају В6, фолна киселина и В12. Нарочито треба обратити пажњу на недостатак витамина В12, пошто ниво његове апсорпције опада са годинама. (10)

Студије повезују недостатак В2, В6, В9 и В12 са повећаним ризиком од прелома, па је битно уносити ове витамине у довољној количини. Суплементација се не препоручује у смислу превенције прелома, пошто за то нема довољно доказа. Фолна киселина (В9) је препозната као

кључни фактор за здравље костију. (10) Такође, забележени су позитивни ефекти суплементације В9 и В12, код особа са недовољним уносом овог витамина. (29)

Ове витамине налазимо у житарицама од целог зрна, али и у легуминозама, поврћу, као и разном воћу. Једино је В12 присутан првенствено у намирницама животињског порекла као што су изнутрице, риба, шкољке, ракови, јаје, сир. (10)

#### **4.4.5. Витамин С:**

На основу спроведених студија, може се рећи да би витамин С могао да има улогу у остеокластогенези и остеобластогенези, као и да његов дефицит води ка остеопорози. Витамин С стимулише синтезу колагена типа I и III, што би могло да има позитиван ефекат на формирање костију. Такође, његов недостатак стимулише остеокластогенезу са последичним повећањем ресорпције костију. (10)

Не постоје докази да би суплементација витамином С могла да допринесе борби против остеопорозе, али је унос овог витамина у довољној количини битан не само за поспешивање здравља костију, већ и за превенцију остеопеније и остеопорозе. Главни извори су цитрусно воће, парадајз и кромпир. (10)

#### **4.4.6. Фосфор (P):**

Одржавање хомеостазе екстрацелуларног нивоа фосфора (у даљем тексту P) је од виталног значаја за здравље костију, пошто хронични недостатак овог минерала доводи до деминерализације и губитка костију процесом ресорпције. Тако су последице његовог недовољног уноса рахитис и заостајање у расту код деце, код одраслих-остеомалација и хиперкалциурија. (10)

У исхрани карактеристичној за земље запада, P је минерал који се уноси у знатној количини пошто се додаје храни као адитив (кока-кола). Због овога, чешће говоримо о потенцијално штетном утицају прекомерне количине P по структуру костију, па чак и код пацијената са очуваном бубрежном функцијом. Храна богата P, а поготову у форми адитива, повећава ниво остеопонтин и остеокалцина у циркулацији. Заправо, студије показују да је ниво ресорпције P из адитива већи него из хране, као и да се P из протеина животињског порекла боље апсорбује од P који се налази у протеинима биљног порекла. (10)

Такође, студије показују да однос Ca и P у храни има утицај на BMD. Тако, када је њихов однос 1:1 или је P присутан у већој концентрацији од Ca, то има негативан утицај на ниво Ca у организму. (10)

Значи, пожељно је ограничити унос неорганског Р (адитива) без кориговања уноса протеина који су потребни за здравље наших костију. (10)

#### **4.4.7. Магнезијум (Mg):**

У костима људи смештено је 53% магнезијума (у даљем тексту Mg), у мишићима 27%, у меком ткиву 19%, а мање од 1% у серуму. После калијума, Mg је главни интрацелуларни минерал. Има функцију коензима и између осталог суделује у конверзији витамина D у активни облик (1,25-дихидроксиолекалциферол). Такође, потребан је за нормално функционисање паратиреоидне жлезде. Због овога, недовољан унос овог минерала посебно угрожава особе са хиперпаратиреоидизмом, као и популацију са ниским нивоом витамина D (старији; гојазни). Mg поспешује активност остеобласта и поспешује минерализацију матрикса. (10; 31)

Истраживања у Америци су показала да 45% Американаца и 60% одрасле популације не уноси Mg у довољној мери. Процесом прераде хране може да се изгуби знатна количина овог минерала, а токође, студије показују да се ниво Mg у воћу и поврћу смањио за чак 80-90% у последњих 100 година. (10)

Висок ниво овог минерала, са друге стране, може да инхибира остеобласте као и минерализацију матрикса, па је неопходно да његов унос буде у границама препоручене дозе.(31)

С обзиром на улогу у метаболизму костију, адекватан унос овог минерала је од примарног значаја. Важан извор је вода, која доприноси 10% укупног потребног дневног уноса. Осим тога, има га у зеленом лиснатом поврћу (спанаћ), бадему, семену бундеве, индијском ораху. (10). Препоручени дневни унос је 310-360 mg за жене и 400—420 mg за мушкарце, с тим што препоруке варирају зависно од годишта и нутриционог статуса. (23)

#### **4.4.8. Гвожђе (Fe):**

Гвожђе је кофактор у великом броју ензимских процеса, а између осталог има улогу у синтези колагена, као и генетској експресији. Повезаност гвожђа и BDM је у фази испитивања. (10)

Досадашња сазнања указују да дефицит доводи до повећане ресорпције костију, док суфицит такође повећава ризик за развој остеопеније и остеопорозе, тако да га треба уносити у оквиру препоручених дневних доза. Значи да анемија представља фактор ризика за развој остеопорозе, али такође и висок ниво има значајан токсични ефекат на активност остеобласта чиме се угрожава процес изградње костију.(10; 31)

#### 4.4.9. Бакар (Cu):

Бакар је кофактор у метаболизму костију и студије показују да недостатак овог минерала доводи до смањења BDM, стим што се висок ниво повезује са повећаном инциденцом прелома, поготову код мушкараца, јер доводи до продукције велике количине слободних радикала који интерферирају са метаболизмом костију и доводе до губитка кортекса. (10; 31)

Из овог разлога, препоручљиво је уносити бакар у границама препоручене дозе која износи 900  $\mu\text{g}$  /дан, а у случају дефицита корисна је суплементација са 2,5-3 mg /дан. (10)

#### 4.4.10. Цинк (Zn):

Највећа количина цинка у нашем организму је смештена у костима. Цинк је кофактор за многе протеине укључене у процесу ремоделовања и одржавања стабилности костију. Стимулацијом остеобласта активира процес формирања коштаног ткива и промовише продукцију колагена и уградњу Ca у коштани матрикс. Такође, инхибира процес ресорпције костију који спроводе остеокласти. (10; 31)

Постоје назнаке, на основу истраживања да адекватан ниво цинка у серуму може у многоме да допринесе превенцији остеопорозе. Примећено је да је ниво овог минерала низак код жена у менопаузи са дијагностикованом остеопорозом, али и код мушкараца са овим обољењем. (10)

У исто време, прекомерна количина овог минерала има инхибиторни ефекат на процес минерализације костију.(31)

У старијој популацији су чести случајеви не само смањеног уноса цинка путем хране, већ и његове смањене ресорпције. Намирнице које га садрже су: остриге, пшеничне клице и мекиње, пастрмка, печурке, кокошије јаје, ћурка, орашasti плодови. (10) Пошто биљне намирнице садрже фитате који могу да смање ресорпцију цинка, намирнице животињског порекла су бољи извори овог минерала.(23)

Из свега овога, закључује се да би суплементација цинком могла да буде од користи код особа са остеопенијом и остеопорозом. Препоручена доза за суплементацију је 27,5 mg/дан. (10)

#### 4.4.11. Силицијум (Si):

Силицијум је важан за формирање укрштене везе између колагена и протеогликана преко глюкозаминогликана. Уносимо га или путем течности, а пре свега воде или пива (ортосилицијумска киселина) или путем хране углавном биљног порекла. (полимерни или

фитолитички силицијум диоксид). Препоручени дневни унос у смислу промоције здравља костију је 25 mg/дан. (10)

На основу студија, постоје назнаке да комбинована суплементација са Са и витамином D даје боље резултате везане за колаген костију, у поређењу са суплементацијом витамином D и Са. (10)

Прекомерни унос може да има негативан ефекат на здравље костију. Студија спроведена у Туркој у којој су учествовали каменоресци изложени кварцу ( $\text{SiO}_2$ ) показује пад нивоа 25-хидроксикалциферола и BMD. (31)

#### **4.4.12. Манган (Mn):**

Манган је коензим укључен у процес формирања костију и заправо је главни минерал одговоран за уградњу Са и Р у коштаном ткиву, па је јасно да његов недостатак доводи до веће порозности костију, односно смањења BMD и као такав може се сматрати за предиктора коштаног статуса. Препоручени дневни унос је 3 mg/дан, а извори су: црни чај, орашасте плодови, какао, кафа, кокосово брашно, путер од кикирикија, пастрмка, смуђ, воће попут смокви, ананаса, банана. (10)

Горња препоручена доза није одређена, али је рађена студија на пензионерима који су у току рада били изложени високим дозама овог минерала и утврђено је су мушкарци у већем ризику да развију остеопорозу од жена услед високе концентрације мангана. (10)

#### **4.4.13. Бор (B):**

Бор добијамо преко ваздуха инхалацијом, путем воде или хране (кикирики, грожђе, брескве, грашак, кафа, млеко...), а присутан је у минералном делу коштаног ткива. WHO је одредила безбедоносни ниво уноса овог минерала у опсегу од 1-13 mg/дан. У овом опсегу је есенцијалан за здравље костију и студије показују да висок унос овог минерала повећава ниво остеокалцина, али и да је повезан са смањеним излучивањем Са и Mg путем урина. (10)

#### **4.4.14. Селен (Se):**

Као селенопротеин важан је за регулисање инфламаторних процеса у костима и нормалан развој костију. Селен се доводи у везу са функционисањем тироидне жлезде. Он је снажан антиоксидант и као такав има заштитну улогу у скелетном систему. Осим тога, Se интерагује са скелетном ресорпцијом, па је битан за одржавање адекватне BMD (опада код ниског нивоа овог минерала). Препоручен дневни унос је 55  $\mu\text{g}$  код одраслих особа, а добри извори су говеђа јетра, туна, сардина и др. (10)

#### 4.4.15. Флуор (F):

Сматра се да флуор (у даљем тексту F) може да допринесе у третману остеопорозе . F има велики афинитет везивања за калцификовано ткиво (99%). (31; 32)

Ипак, прекомерне количине делују токсично по здравље костију јер смањују BMD, коштани кортекс постаје тањи, а процес минерализације се редукује. F може да утиче на читав низ сигналних путева чиме ремети хомеостазу у костима. Овај ефекат није уочен када се F уноси преко дијеталних извора (нпр. преко воде, пошто се у неким земљама где је уочен недостатак овог минерала додаје води). Осим преко воде, извори F могу бити и друга пића, али и паста за зубе. (31; 32)

Давање ниских доза F ( $\geq 10$  mg/дан) доприноси изградњи коштаног ткива преко стимулације остеобласта, али и кроз антиресорптивни утицај на активност остеобласта. (31; 32)

#### 4.4.16. Угљени хидрати:

Истраживање из 2019 које је спровео Матсузаки на 40 испитаника од 73 године и која је трајала 1 годину испитивало је утицај браон пиринча наспрам белог пиринча на BMD. Установљено је да је у групи која се хранила браон пиринчем дошло до повећања, а у групи која се хранила белим пиринчем, до смањења BMD. Такође, студија из 2021 која је испитивала утицај дијеталних влакана на BMD, закључила је да они који узимају већу количину влакана имају бољу BMD. Ово је повезано са микробиотом.(10)

Конзумирање простих шећера, са друге стране има супротан ефекат. Студије су показале да дијабетес доприноси оштећењу коштаног ткива јер због неадекватног нивоа инсулина не може да се на одговарајући начин искористи глукоза присутна у крви за процес формирања костију, што ствара микрофрактуре у самим костима. Дијабетес типа 2 је повезан са повећаним ризиком од прелома, поготову прелома кука. Из овог разлога просте шећере треба избегавати. (10)

#### 4.4.17. Мласти:

2013 је рађена студија чији резултати наглашавају да инфламација може да буде узрок остеопорозе, односно да висок ниво омега-6 у комбинацији са ниским нивоом омега-3 масних киселина доприноси развоју инфламације и последично редукацији фактора остеобласта, што доприноси остеопорози. У том смислу, битан је не само однос омега-6 и омега-3 (идеално 1:1 до 4:1), већ и довољан унос омега-3, које доказано помажу у у заустављању губитка коштане масе као и у превенцији патолошких стања повезаних са овом болести.(10)

Такође је испитиван утицај девичанског маслиновог уља на здравље костију. 2018 је рађена студија на 523 жена из Шпаније старости 23-81 година који су подељени у 2 групе: група која је пријавила конзумирање маслиновог уља у количини од  $\leq 18,32$  g/дан (њих 294) и  $>18,32$  g/дан (229). BMD је била већа у групи која је конзумирала више маслиновог уља. Ово се приписује антиинфламаторном дејству полифенола из маслиновог уља.(10)

На основу студија, препоручено је да се зарад бенефита за коштану ткиво дневно конзумира најмање 20g девичанског маслиновог уља (идеално је око 50g) и недељно 4 порције рибе богате омега-3 масним киселинама. (10)

## 4.5.Остали суплементи:

### **4.5.1. Изофлавони:**

Према скорашњим студијама, изофлавони могу да одиграју значајну улогу у превенцији губитка BMD. У ин-витро студијама показују ефекат у промовисању диференцијације остеобласта и супресији експресије целуларног RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). Клиничке студије такође показују потенцијални бенефит суплементације изофлавонима код особа са остеопенијом или остеопорозом, али је потребан већи број доказа за то. (10)

Природни извор изофлавона је соја као и храна произведена од соје (тофу, темпех), а ова група једињења је повезана и са још неким позитивним ефектима за организам, као што су анти-инфламаторни, анти-оксидантни али и ефекат везан за структуралну сличност са хормонима (естроген). (12) Соја се доста користи у Азији и сматра се за једним од разлога због којег ова популација има мању инциденцу ризика за развој остеопорозе и фрактура.(23)

### **4.5.2.Пребиотици:**

Пребиотици представљају специфични тип биљних влакана корисних за раст и развој интерстиналне флоре. (10)

Студије су испитивале ефекат лактулозе и транс-галакто-олигосахарида и примећено је да долази до статистички значајног повећања ресорпције Са из црева, која није праћена повећаним излучивањем урином. (10)

Пребиотици и пробиотици заједно са протеинима и Са могу да допринесу одржавању баланса коштане масе, али и умањењу хормонских дефицита који индукују губитак костију. (23)

Храна богата пребиотским влакнима обухвата три порције воћа (150-200 g по порцији) и две порције поврћа (200 g по порцији), а најбогатији су ендевија, артичока, бели и црни лук, празилук, аспарагус, пасуљ, банане и кукуруз (садрже иулин), као и јечам, оvas и печурке (садрже бета-глюкан); мед у коме је присутан изомалат-олигосахарид и соја која садржи олигосахариде соје. (10)

#### **4.5.3. Омега-3 масне киселине:**

Три главне омега-3 масне киселине су  $\alpha$ -линолеинска киселина (ALA), еикозанопентаенска (EPA) и докозахексаенска киселина (DHA). Организам није способан да створи ALA, већ се она мора унети храном, а даље, ова киселина може да послужи као прекурсор за стварање EPA и DHA. ALA углавном налазимо у биљним уљима, као што су ланено, сојино, уље каноле, док су дијетални извори EPA и DHA масне рибе попут лососа, туне, сардине, бакалара. Антиинфламаторни ефекат ових киселина је добро проучен и опште је познато да унос ових киселина у великој мери доприноси општем здрављу, али и здрављу како коштаног, тако и мишићног система. (33)

Омега-3 масне киселине промовишу функцију остеобласта и инхибирају активност остеокласта, делујући тако протективно на кости (10) Ове киселине такође доприносе функцији и снази мишића, па могу бити од знатне користи код старијих особа где је дошло до губитка мишићне масе. (33)

Да би дијеталним извором обезбедили довољне количине омега-3 масних киселина, потребно је да конзумирамо 4 порције рибе богате овим киселинама на недељном нивоу. (10)

## **4.6. Остеопенија, остеопороза и врста исхране:**

Разне студије су проучавале везу између начина на који се хранимо са преваленцом развоја остеопорозе. Показана је веза између укупног уноса воћа и поврћа и BMD, али и уноса омега-3 масних киселина, црвеног меса, млека и млечних производа и др.

#### **4.6.1. Медитеранска дијета:**

Медитеранска дијета је тип исхране карактеристичан за земље Медитерана: Грчка, Италија, Шпанија. Одликује је велика примена сезонског воћа и поврћа, употреба рибе и морских плодова као и маслиновог уља, житарица, легуминоза, орашастих плодова. Такође, унос црвеног меса, јаја и млечних производа, као и црвеног вина је умерен. Унос процесуираног меса и слаткиша је низак. (10;30)



Неколико студија подвлачи позитиван ефекат оваквог типа исхране у смислу редуковања губитка ВМД и ризика од прелома. Позитиван ефекат постоји и када се ради о мишићној снази. Ово се пре свега приписује утицају маслиновог уља, али и фенола (олеуропеин, тиросол, хидрокситирол, лутеин) који редукују инфламаторне процесе у костима. Такође, ова исхрана је богата и омега-3 масним киселинама јер је карактерише честа конзумација рибе и осталих морских плодова. (10,30)

#### **4.6.2. Вегански и вегетаријански тип исхране:**

Овај тип исхране потпуно (код веганске дијете) или делимично (вегетаријански начин исхране) искључује употребу намирница животињског порекла. Карактерише се конзумацијом велике количине воћа и поврћа који у себи носе богатство у минаралном и витаминском садржају, што је веома битно за правилан развој и здравље костију. Такође, на овај начин се уноси и велика количина фитонутријената који имају антиоксидативни и анти-инфламаторни ефекат(23; 30)

Скорија студија рађена у Аустралији која је обухватила 1429 испитанице смештене у дому за старе (старости  $\geq 70$ ), поредила је однос ниског уноса поврћа (мање од 2 порције од 75g/дан) са уносом  $\geq 3$  порције/дан и утврдила да је ризик од повреда знатно мањи у групи која је конзумирала довољне количине поврћа. Конзумирано поврће је обухватило броколи, карфиол, купус, прокел и лук. Такође, студијама је утврђен и позитиван ефекат разноврсног типа поврћа у исхрани на превенцију падова и фрактура. Посебно је истакнуто да код жена које су уносиле мале количине поврћа (испод 165 g/дан), последице су биле мање уочљиве уколико је то поврће било разноврсно. Низак ниво уноса поврћа такође негативно утиче на наше мишиће.(30)

Међутим, за здравље костију на првом месту су битни адекватан унос Са, витамина D и протеина. Са се најбоље ресорбује из млека и млечних производа, а нека једињења присутна у намирницама биљног порекла у знатној мери везују Са и тиме онемогућавају његову ресорпцију. Витамин D можемо да добијемо излагањем UVB зрацима, али то носи низ проблема, а дијетални извори су пре свега намирнице животињског порекла. Ту је и чињеница да се најкориснији протеини за здравље костију налазе у намирницама животињског порекла, пошто намирнице биљног порекла не садрже све есенцијалне аминокиселине, а дигестија и апсорпција је боља за протеине животињског порекла. Такође, код ове групе људи је чест и недостатак В12, а и унос омега-3 масних киселина је обично нижи. Из овог је јасно да овај тип исхране носи са собом низ проблема и да је потребно водити рачуна да оваква исхрана буде адекватно избалансирана. Ово се поготову односи на вегански тип исхране.(23; 30)

Новија епидемиолошка испитивања показују да вегетаријанци и вегани имају нижи ниво здравља мишића уз повећан ризик од фрактура, а ово потврђују и студије. Међутим,

несугласице постоје због могућих грешака услед нпр. пристрасности у избору здравих испитаника, променама у обрасцу исхране и др. (30)

Мета анализа из 2019. каже да код особа старијих од 50 година, вегани и вегетаријанци имају нижу густину костију од свеједа, мада је ниво хетерогености међу студијама велика.(30)

#### **4.6.3.Остали обрасци исхране:**

Поједине студије су се бавиле упоређивањем одређених образаца исхране. На пример системацким прегледом једне опсервационе студије из 2019 (Fabiani et al., 2019) посматрана су три различита обрасца исхране и њихов утицај на BMD и учесталост прелома:

- 1.Здрава дијета са високим уносом воћа и поврћа, рибе и морских плодова, пилетине и житарица од целог зрна;
2. Западна дијета са месом-висок унос црвеног меса и месних прерађевина, јаја, рафинисаних житарица, слаткиша, неорганског Р присутног у адитивима;
3. Млечна дијета са великим уносом млека и млечних производа.

Испитаници су били старији од 50 година. Најмањи ризик од прелома имала је група са здравом дијетом, а највећи са западном дијетом. Ризик од ниске BMD је био низак како код здраве, тако и код млечне дијете, мада ни западна дијета није показала значајне промене у BMD.(30)

## **4.7.Физичка активност и остеопенија/остеопороза:**

### **4.7.1.Механизам којом физичка активност утиче на метаболизам костију:**

Редовна физичка активност доприноси здрављу костију путем стимулације формирања и јачања костију преко додавања механичког оптерећења и повећања отпора сили гравитације. Механизам се огледа кроз стимулацију диференцијације мензехималних матичних ћелија у остеобласте, али и индукцијом покретања течности из тубула и међућелијског простора чиме долази до деформитета и јачања стреса на плазма мембрану коштаних ћелија. Овакве промене доводе до стимулације процеса ремоделовања.(34)

Додатно, независно од механичког оптерећења, одређени фактори из мишића као што су миостатин и ирисин, заједно са факторима које секретују остеоцити као што су остеокалцин,

TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta) и PGE<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>) могу међусобно да интерагују и продуже животни циклус остеоцита. Такође, стимулацијом гликолизе, нпр. током аеробика, ирисин може да стимулише пролиферацију остеобласта.(34)

Вежбањем, такође, поправљамо и држаље као и одржавање равнотеже чиме се редукује учесталост падова. Овде се посебно истичу јога и тај-чи, тип вежби које се могу препоручити код старијих особа са остеопорозом.(34)

Механизам којим везбање утиче на остеопорозу обухвата утицај на апоптосу (процес природног изумирања ћелија током раста и развоја организма), инфламаторни одговор, аутофагију (метаболички процес који се дешава током гладовања или стреса када се користи сопствено ткиво за енергију) и епигенетски механизам метаболизма костију кроз регулацију некодиране RNAs и DNA метилације.(34)

Тако, вежбањем редукујемо про-инфламаторне цитокине и супримирамо инфламацију. Осим тога, вежбање повећава секрецију анти-инфламаторних цитокина, попут IL-2, IL-10, IL-12 и интерферона (IFN), што доприноси формирању костију. Супресијом секреције про-инфламаторних цитокина: IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$  смањује се процес ресорпције костију. IL-10 је цитокин који лимитира имунолошки одговор домаћина на патогене организме и превенира оштећење ткива.(34)

Примећено је да након полумаратона долази до промена у експресији гена повезаних са аутофагијом. Контролом експресије некодираног RNA уз контролу процеса метилације DNA, вежбање ублажава штетне ефекте остеопорозе. (34)

Вежбање проузрокује промене у механичком стресу, продукцији и секрецији хормона, цитокина, епигенетици и сигналним путевима. На овај начин се утиче на метаболизам костију тако што се поспешује процес формације. Различти типови спорта, затим интензитет, трајање и фреквенција, имају различите ефекте на тело.(34)

Вежбама утичемо на масу и снагу костију у свим старосним категоријама. Тако, редовном физичком активношћу поспешујемо прираст коштане масе током одрастања и пубертета, чиме доприносимо мањем губетку и већој снази костију у каснијим годинама, превенирајући развој остеопорозе у позним годинама.(35) Процењује се да повећање коштане масе за 10% у пиксу додаје 13 година без остеопорозе код старијих жена. Такође је показано да појединци који су ниско активни али су се бавили спортом у току одрастања имају већу чврстину костију од групе која се никада није бавила спортом.(10)

Ипак, морамо водити рачуна о томе да вежбе високог интензитета и волумена, поготову уз низак ниво доступне енергије утичу на хормонски статус организма и нарочито смањење нивоа естрогена, што за последицу има губетак менструалног циклуса (аменореја) као и смањење ВМД уз одложен раст костију. (35)

#### 4.7.2. Типови физичке активности са најбољим учинком:

Америчка Национална Фондација за Остеопорозу саветује вежбе отпора (кости и мишићи заједно се супростављају сили гравитације са ногама и рукама који носе тежину тела) ниског до високог интензитета заједно са вежбама снаге (вежбе којима јачамо највеће групе мишића) ради превенције остеопорозе. У вежбе отпора спадају: скакање, трчање, пењање уз степенице и аеробик као вежбе од високог утицаја и ходање, тај-чи и степ-аеробих, као вежбе од ниског утицаја. Вежбе снаге укључују тренинг са теговима, вежбе савијања и еластичности попут јоге и пилатеса, вежбе у којима повећавамо отпор гравитацији. Треба истаћи да у смислу превенције остеопорозе, ходање доприноси у скромној мери. Програм вежбања који се састоји од ове комбинације (вежбе отпора са вежбама снаге), повећавају маркере који су показатељи процеса формирања костију, нарочито про-колагена типа I N-терминалног пептида (P1NP) и остеогених ћелија (OCs), док са друге стране није примећен повећан ниво маркера ресорпције. (3; 35).

Код одраслих, у циљу превенције губитка коштане масе и одржавања снаге мишића је потребно упражњавати физичку активност 3 до 4 пута недељно у трајању од 30-40 минута. Оптимално би било да се дневно упражњава тренинг са отпором у трајању од 30 минута уз 2 до 3 тренинга снаге недељно, са паузом од 48 сати између тренинга због опоравка мишића. Сваки тренинг треба отпочети загревањем, а завршити постепеним хлађењем, односно истезањем у трајању од 5-10 минута. Загревањем допремамо храну и кисеоник мишићима повећавајући срчану фреквенцу и дисање, док хлађењем постепено снижавамо притисак чиме се избегава појава вртоглавице која може да узрокује пад и повреде. Код деце и адолесцената препоручују се вежбе високог интензитета и краћег трајања и физичка активност од најмање 40 минута дневно.(2)

Водени спортови (пливање) и бициклизам имају мали допринос јачању костију, зато што се у води и на бицикли смањује отпор гравитацији. Међутим, допринос водених спортова и бициклизма је значајан за јачање скелетне мускулатуре, која даје потпору костима. (35). Са друге стране фудбал и кошарка дају велики допринос. Значи, када говоримо о ВМД, највећи допринос имају спортови у којима са једне стране имамо ефекат јачања отпора гравитацији

(што је већи отпор, већа је и корист за кости), а са друге стране се изводи велики број покрета (потребно, пошто физичком активношћу јачамо само кости које учествују у покрету).(2)

#### 4.7.3.Остеопороза, преломи и физичка активност:

Особе оболеле од остеопорозе такђе треба да вежбају како не би додатно губиле на коштаном и мишићној маси. Избегавање продуженог и ексесивног оптерећења појединих делова скелета је основни принцип за особе оболеле од ове болести. Фокус би требало да буде на држању, одржавању баланса, ходу, координацији и стабилизацији кукова и трупа. Дистрибуција оптерећења се постиже поравнањем главе, рамена, кичме, кукова, колена, зглобова са центром телесне масе изнад доњих екстремитета. Код већ постојећих прелома, неопходно је модификовати стандардне дневне и рекреативне активности како би се избегло додатно повређивање.(3)

Активности које захтевају савијање кичме, представљају ризик за фрактуру кичменог стуба, док активности у којима се исправљамо, смањују ризик. За подизање терета треба користити телесну масу, па терет треба дизати из чучња са исправљеном кичмом. Савијање и окретање треба радити лаганим покретима и уз додатну потпору (нпр. са рукама на леђима).(3)

Активности које потенцијално могу да изазову повреде код особа са остеопорозом су:(3)

- Прескакање конопца или скакање на трамболини
- Јахање, скијање низ стазу, параглајдинг, скакање са падобраном
- Трчање (корисно за BMD кукова, али може бити опасно код ниске BMD кичме)
- Голф, тенис и спортови са рекетом, куглање (стандардно са увијањем у струку)

#### 4.7.4.Истраживања:

Хетерогеност међу студијама је велика, али већина указује да комбинација вежби са оптерећењем и вежби отпора дају оптималне резултате у смислу превенције и третмана остеопорозе. Подаци су ипак лимитирани и потребно је још испитивања. (35)

LIFTMOR студија показује да код жена у менопаузи комбинација вежби прогресивног отпора високог интензитета и вежби са теретом даје већи допринос BMD кичменог стуба него вежбе ниског интензитета изведене у кућним условима. (35)

Мета анализа из 2017. године која је обухватила 10 студија показује да тај-чи дванаестомесечни програм вежбања редукује ризик од падова и последичних повреда за просечно 43% код одраслих и 50% код старијих, док дванаестонедељни јога програм спроведен у дому за смештај старих лица значајно поправља баланс у стојећем положају (спроведен је тест устани-седни и тест 4-минутног хода). (34)

Мета анализа RCTs (Randomized Clinical Trials) која је испитивала утицај умерене физичке активности ( аеробик, вежбе баланса и снаге) 3 пута недељно током једне године на учесталост падова је закључила да се за 22% смањује ризик од падова и за 26% је мања учесталост повреда услед пада. Ризик од прелома је био мањи за 16%, али је укупан број прелома био мали, што умањује вредност резултата. (3)

Студија која је испитивала однос групе старијих лица (од 70-е године) који су добили програм вежбања код куће у поређењу са оним који су имали уобичајену негу са инструкцијама за превенцију пада у трајању од 1 године је забележила 74% мању инциденцу падова у групи која је вежбала. У стидији је учествовало 345 лица. (3)

Такође, неколико мета анализа показује да вежбање може да смањи учесталост прелома приликом пада, али је степен поузданости овде низак.(3)

Показано је и да чак активности ниског интензитета, попут ходања или баштованства, умањују ризик од прелома кука у поређењу са седаторним начином живота. (3)

#### 4.7.5.Закључак:

У смислу превенције остеопорозе и последичних фрактура, неопходна је континуирана физичка активност у свим узрастима. Током детињства и адолесценције, доследност у вежбама са оптерећењем и активности високог интензитета доприносе стицању оптималног пика ВМД, што додаје број година без остеопорозе. (3)

Оболели од остеопорозе, као и они код којих је већ дошло до прелома могу да имају користи од физичке активности којом се промовише снага мишића и баланс. Они треба да комбинују вежбе одржавања баланса, вежбе отпора и вежбе са оптерећењем. Како би се избегле повреде, пре увођења програма вежбања, треба да се уради процена ризика и да се вежбе прилагоде стању организма. Нису препоручљиве вежбе које укључују компресивне и контрактилне стресоре као што су трчање или дизање тегова. (3)

## 5. ЗАКЉУЧАК

Промоција здравих животних навика је веома битна за редукцију ризика од остеопорозе. Преломи до којих долази услед ове болести у великој мери утичу на квалитет живота појединца, али и представљају огроман трошак за здравствени систем.

У смислу превенције губитка коштане масе и фрактура услед слабости костију, препоручено је да исхрана буде избалансирана, са оптималним уносом протеина, витамина D и Ca уз адекватан ниво физичке активности. Такође је потребно одрицање од лоших животних навика као што су прекомерна употреба алкохола и пушење. Иако је употреба лекова прва линија у третману остеопорозе, у неким случајевима је њихова употреба лимитирана због бројних нежељених ефеката, па је практичније решење повећати унос Ca, витамина D и протеина.

### 5.1. Исхрана код остеопеније и остеопорозе:

Угљене хидрате треба уносити превасходно у облику сложених шећера и у том смислу треба користити житарице од целог зрна три порције дневно. Овако путем хране добијамо пребиотице, растворна влакна која поспешују ресорпцију калцијума и цинка. Дobar извор калцијума могу да буду и фортификоване житарице којима је он додат. Унос простих шећера треба ограничити.

Тренутне препоруке саветују минимум 5 порција дневно разног поврћа и воћа, а пожељно је да се поврће уз сваки оброк састоји од три боје. На овај начин се обезбеђује обиље витамина и минерала као и пребиотика неопходних за здравље костију, а између осталог то су витамин K којег има у зеленом лиснатом поврћу, затим калијум, магнезијум, витамин C, фолна киселина. Такође, витамин A је боље уносити у облику провитамина, а он се налази у воћу и поврћу наранџасте и црвене боје. Унос воћа и поврћа је нарочито битан код деце и младих.

Протеини треба да се уносе у количини од 1-1,2 g/kg, ако је реч о одраслом појединцу. Старије особе због губитка мишићне масе треба да уносе веће количине протеина и то 1,2-1,5 g/kg уз унос Ca од 1000-1200 mg/дан. Порција сваког главног оброка би требало да садржи најмање 20-25g протеина високог квалитета. Дobar извор протеина су млеко и млечни производи са смањеним нивоом млечне масти, али и бело месо, нарочито риба као добри извори Ca поред протеина. Извор протеина могу да буду и живина, јаја, месо, али и легуминозе које треба уносити 2-3 пута недељно. Протеини су битни не само због костију, већ и за изградњу мишића.

Управо због калцијума најбољи избор за унос протеина јесте немасно млеко, а поготови ферментисани млечни производи. Млеко и млечни производи могу да послуже и као добар

извор витамина D, који се често додаје овим намирницама. Млеком обезбеђујемо и унос фосфора и магнезијума у организам, који су такође битни за здравље костију, а осим тога у млеку има витамина B12 и B2, цинка, калијума. Ферментисани млечни производи, попут јогурта и сира могу да садрже пребиотице попут инулина и пробиотице, који могу да поспеше апсорпцију Ca из дигестивног тракта и метаболизам костију.

За превенцију и третман губитка BMD и мишићне масе унос црвеног меса треба ограничити на једну порцију недељно. Бело месо би требало уносити 3 пута недељно не само због протеина, већ тако уносимо гвожђе и витамин B12. Млеко и јогурт дневно једну порцију уз сир 2 пута недељно. Рибу треба уносити 4 пута недељно, јаја 2 пута недељно. Две до три недељне порције треба да се састоје од протеина биљног порекла. (10)

Када говоримо о липидима, инфламација је нешто што има негативан утицај на здравље костију. Да би се организам успешно борио против инфламације, потребне су нам омега-3 масне киселине које су присутне у масној риби (лосос, туна, сардина), али и у биљним намирницама попут семена лана или chia семена, орашастим плодовима. Битан је и адекватан однос омега-3 и омега-6 масних киселина где је оптимално да он буде 1:1 до 1:4.

Такође, откривен је и позитиван ефекат маслиновог уља на здравље костију што се пре свега приписује полифенолима присутним у овом уљу који такође имају антиинфламаторну улогу.

Када говоримо о исхрани никако не смемо да заборавимо на воду. Вода може да послужи као одличан извор Ca, али и других минерала. Идеална вода за ову сврху је бикарбонатна вода са ниским нивоом SO<sub>4</sub>, пошто вода са високим нивоом SO<sub>4</sub> може да поспеши излучивање Ca урином.

Саставни део ове исхране су и фортификаване намирнице. Оне су нарочито битне код посебних категорија као што су вегани и вегетаријанци, јер у њиховој исхрани често нема довољно Ca и витамина D. Тако би тофу сир направљен са солима Ca био одличан извор Ca, попут порције сардина или лососа са костима.(18)

Употребу соли треба свести на мање од 5 g дневно пошто висок унос соли доводи до повећаног губитка Ca путем урина и тиме повећава ризик за развој остеопеније и остеопорозе. Такође, треба ограничити употребу хране која садржи висок ниво соли као што је конзервисана и прерађена храна, месне прерађевине и зрели сиреви. Уместо соли, треба користити зачине и ароматично биље.

Популација која конзумира у великој мери процесуирану храну, попут рафинисаних житарица, шећера и масноћа има нижи ниво Mg у организму.



Унос кофеина треба ограничити на 2,5 mg/kg, што је 3-4 кафе на дан. Кофеина има и у какау, чају, гуарани. Треба ограничити унос газираних пића са високим садржајем P. Такође треба ограничити унос простих шећера, засићених масноћа.

Унос алкохолних пића се мора ограничити на 2 стандардна пића код мушкараца и једно код жена. Са пушењем треба престати.

Укупан унос калорија треба да буде у складу са енергетским потребама.

Битна је и адекватна изложеност сунчевој светлости, пошто би требало 80-90% потребне количине витамина D да обезбедимо на овај начин.

## 5.2. Суплементација:

Код остеопеније и остеопорозе унос калцијума и витамина D је стандардни део терапије. Досадашњи подаци говоре да их је најбоље суплементисати заједно, пошто појединачна суплементација, било само витамином D или само са калцијумом даје лошије резултате у смислу утицаја на густину костију или инциденцу прелома. Такође, морамо водити рачуна о датој дози, пошто суфицит калцијума, а поготуви витамина D доводи до озбиљних нежељених реакција у организму. Тако је за калцијум препоручена доза 300-500mg, при чему, ако је потребна доза већа од 500mg, треба је поделити у више доза због ресорпције. Витамин D се суплементира у дози од 400 IU-4000 IU, мада би према многим ауторима горња безбедна дневна граница требало да буде 2000 IU. Код старијих особа, најнижа доза која се даје би требало да буде 800 IU. Витамин D се може давати и у недељном режиму давања, али због потенцијално токсичног ефекта високих доза, боље је давати у дневном режиму, осим када је комлијанса ниска. Месечни режим давања треба спроводити у контролисаним условима, само када је неизбежно.

Осим Са и витамина D за здравље костију је битно да се на дневном нивоу уносе и витамин К, витамин С, магнезијум, цинк, као и пробиотици. Уколико храном не могу да се обезбеде довољне количине ових нутријената, треба применити суплементацију.

Код старије популације, због ресорпције, проблем може бити унос витамина B12. Такође, примећено је да са годинама долази до значајних промена у ресорпцији гвожђа, цинка, бакра, селена и магнезијума што може резултирати њиховим дефицитом, па суплементација може бити од користи.

Код недовољног уноса, од користи може да буде и суплементација омега-3 масним киселинама или изофлавонима.

Опрез је потрбан када се користе суплементи витамина А где би избор увек требало да буду препарати са  $\beta$ -каротеним који не прелази целокупном унетом количином у активни облик па теже доводи до суфицита. Код особа које су на антикоагулантној терапији унос витамина К мора бити избалансиран. Такође, због токсичног ефекта високих доза по коштаном ткиву, битно је обратити пажњу при узимању суплемената који у себу садрже гвожђе, бакар, флуор или стронцијум.

Код суплементације минералима треба водити рачуна о њиховој међусобној интеракцији. Тако, високе дозе цинка поспешују излучивање магнезијума. Ресорпција калцијума је смањена код истовременог уноса гвожђа и цинка, док је повећана ако се уноси заједно са магнезијумом. Постоји и антагонистички ефекат између бакра и цинка или гвожђа и цинка. Помоћу селена и цинка можемо да се супроставимо негативном ефекту флуора на организам. Синергистички ефекат је примећен између бакра и гвожђа, цинка и селена као и гвожђа и кобалта.(31)

## 5.2. Физичка активност:

Када говоримо о здрављу костију, адекватна физичка активност нам је битна у свим старосним категоријама. У периоду раста и развоја, захваљујући механичком стресу изазваног физичком активношћу, постижемо већи ниво густине костију што нам даје већу резерву у позним годинама када по природи ствари долази до губитка коштане масе. Касније, у току живота, физичком активношћу помажемо нашим костима да се обнове. Битно је стимулисати старију популацију на физичку активност, јер су они у највећем ризику за развој ове болести. Физичком активношћу не само да јачамо кости, већ и повећавамо снагу наших мишића које онда дају снажнију потпору костима, а и помажу нам у бољем одржавању баланса и координације.

Наравно, ни интензитет физичке активности не треба да буде претеран и мора да буде праћен адекватним уносом калорија, пошто у супротном може доћи до пада нивоа хормона који имају протективно дејство на коштаном ткиву. Ово се нарочито односи на младе спортистиње. Код дијагностиковане остеопорозе, физичка активност треба да се спроводи уз стучну помоћ, сходно стању организма и уз одређене модификације. Ове особе морају бити едуковане да изостанак адекватне физичке активности додатно угрожава кости. Нарочито је битно помоћи особама које су већ претрпеле неки прелом и код којих се може развити страх од могућег пада и нових прелома услед активности.

За здравље костију треба комбиновати вежбе са отпором и вежбе са оптерећењем, али и радити на поправљању баланса. Правило је да што је већи ниво отпора сили гравитације, то је ефекат на кости бољи. Тако пливањем или вожњом бицикле не доприносимо много повећању густине костију услед смањеног отпора, али вежбамо мишиће који онда дају бољу потпору и већу стабилност. Такође, шетања не доприноси у великој мери, већ активност треба да буде нешто жустрија.

Комбинација више типова вежби је битна и из разлога што приликом физичке активности јачамо само оне кости које се налазе уз мишиће које користимо за обављање активности. Тако трчањем јачамо кости доњих екстремитета и карлице, али не и горњих. Из овог разлога, за здравље костију су се најбоље показале активности у којима се изводи велики број покрета, као нпр. кошарка, тенис или фудбал.

## 6. ЛИТЕРАТУРА

1. NIAMS- [Osteoporosis Causes & Symptoms](https://www.niams.nih.gov/health-topics/osteoporosis) | <https://www.niams.nih.gov/health-topics/osteoporosis>; приступ од 10/2024
2. Daniel Pendick, Elaine W. Yu, Harriet Greenfield, Matthew Holt, Scott Leighton, Jesse Tarantino. *Osteoporosis-a guide to prevention and treatment*; Harvard Medical School, Boston, 2024;pp.2-35;
3. M S LeBoff, S L Greenspan, K L Insogna, E M Lewiecki, K G Saag, A J Singer, E S Siris. *The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis*. Osteoporosis Int. 2022;33(10):2049- 2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y
4. Farkhondeh Pouresmaeili, Behnam Kamalidehghan, Maryam Kamarehei, Yong Meng Goh. *A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors*. Ther Clin Risc Manag.2018 :14:2029- 2049. doi: 10.2147/TCRM.S138000.
5. Qianli Ma, Zahra Miri, Håvard Jostein Haugen, Amirhossein Moghanian, Dagnjia Loca. *Significance of mechanical loading in bone fracture healing, bone regeneration, and vascularization*. J Tissue eng. 2023;14:1–34. doi: 10.1177/20417314231172573
6. Oregon state university;6.3 Bone Structure-Anatomy & Physiology; <https://open.oregonstate.edu/aandp/chapter/6-3-bone-structure/> приступ од 10/2024
7. BRITANICA-Human skeleton/Parts, Functions, Diagram & Facts; <https://www.britannica.com/science/human-skeleton> приступ од 10/2024
8. International Osteoporosis Foundation. Risc Factors <https://www.osteoporosis.foundation/patients/about-osteoporosis/risk-factors> приступ од 10/2024
9. Nipith Charoenngam, Arash Shirvani, Michael F Holick. *Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know*. J Clin Orthop Trauma 2019;10(6):1082-1093.doi:10.1016/j.jcot.2019.07.004.

10. Milena Anna Faliva, Gaetan Claude Barrile, Alessandro Cavioni, Francesca Mansueto, Giuseppe Mazzola, Letizia Oberto, Zaira Patelli, Martina Pirola, Alice Tartara, Antonella Riva, Giovanna Petrangolini, Gabriella Peroni. *Nutrition, physical activity, and dietary supplementation to prevent bone mineral density loss: A Food Pyramid*. *Nutrients*.2022;14(1),doi:10.3390/nu14010074
11. Exercise, Nutrition, Hormones, and Bone Tissue - Anatomy and Physiology  
[6.6 Exercise, Nutrition, Hormones, and Bone Tissue - Anatomy and Physiology 2e | OpenStax](#) приступ од 11/2024
12. Mark A. Plantz; Khaled Bittar. Dietary Calcium and Supplementation  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549792/> приступ од 11/2024
13. NIH National Institutes of Health-[Calcium - Health Professional Fact Sheet](#),  
<https://ods.od.nih.gov/factsheets/calcium-Health Professional/> приступ од 11/2024
14. Letizia Vannucci, Caterina Fossi, Sara Quattrini, Leonardo Guasti, Barbara Pampaloni, Giorgio Gronchi, Francesca Giusti, Cecilia Romagnoli, Luisella Cianferotti, Gemma Marcucci, Maria Luisa Brandi. *Calcium Intake in Bone Health: A Focus on Calcium-Rich Mineral Waters*. *Nutrients* 2018 Dec 5;10(12):1930. doi: 10.3390/nu10121930
15. Emma Wynn, Eric Raetz, Peter Burckhardt. *The composition of mineral waters sourced from Europe and North America in respect to bone health: composition of mineral water optimal for bone*. *Br J Nutr* 2009 Apr;101(8):1195-9. doi: 10.1017/S0007114508061515
16. Katalin Bodor, Bernadett Tokos, Zsolt Bodor, Ágnes Keresztesi, Szilvia László, George Garbacea, Róbert Szép. *Hydro-geochemical characterization of the main European mineral water brands* Author links open overlay panel. *Journal of Food Composition and Analysis*, Sept. 2023,122, 105438
17. Michael F. Holick. *Chapter Two - Vitamin D and bone health: What vitamin D can and cannot do*. *Adv. Food Nutr Res*.2024;109:43-66. doi: 10.1016/bs.afnr.2024.04.002

18. Anatoly V. Skalny, Michael Aschner, Aristidis Tsatsakis, Joao B.T. Rocha, Abel Santamaria, Demetrios A. Spandidos, Airton C. Martins, Rongzhu Lu, Tatiana V. Korobeinikova, Wen Chen, Jung-Su Chang, Jane C.J. Chao, Chong Li, Alexey A. Tinkov. *Role of vitamins beyond vitamin D3 in bone health and osteoporosis*. Int J Mol Med 2024 Jan;53(1):9. doi: 10.3892/ijmm.2023.5333.[PubMed]
19. NIH National Institutes of Health Vitamin D- Health Professional Fact Sheet <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/> приступ од 11/2024
20. Andrea Giustina, John P Bilezikian, Robert A Adler, Giuseppe Banfi, Daniel D Bikle, Neil C Binkley, Jens Bollerslev, Roger Bouillon, Maria Luisa Brandi, Felipe F Casanueva. *Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows*. Endocr. Rev. 2024;45(5):625-654. doi: 10.1210/endrev/bnae009.
21. Paul Fladerer, Selina Grollitsch. *Eggshell membrane as promising supplement to maintain bone health: A systematic review Johannes*. Bone Rep 2024 May 24;21:101776. doi: 10.1016/j.bonr.2024.101776.
22. Arely León-López, Alejandro Morales-Peñaloza, Víctor Manuel Martínez-Juárez, Apolonio Vargas-Torres, Dimitrios I Zeugolis, Gabriel Aguirre-Álvarez. *Hydrolyzed Collagen-Sources and Applications*. Molecules 2019 Nov 7;24(22):4031. doi: 10.3390/molecules24224031.
23. Araceli Muñoz-Garach, Beatriz García-Fontana, Manuel Muñoz-Torres. *Nutrients and Dietary Patterns Related to Osteoporosis*. Nutrients. 2020 Jul 3;12(7):1986. doi: 10.3390/nu12071986
24. Chuanjing Chen, Ludi Huang, Yuanyuan Chen, Jin Jin, Ze Xu, Fei Liu, Kelei Li, Yongye Sun. *Hydrolyzed egg yolk peptide prevented osteoporosis by regulating Wnt/ $\beta$ -catenin  $\beta$ -catenin signaling pathway in ovariectomized rats*. Sci Rep. 2024 May 3;14(1):10227. doi: 10.1038/s41598-024-60514-8 [PubMed]
25. Sarah Geahchan, Parnian Baharlouei, Azizur Rahman. *Marine Collagen: A Promising Biomaterial for Wound Healing, Skin Anti-Aging, and Bone Regeneration*. Mar Drugs 2022 Jan 10;20(1):61. doi: 10.3390/md20010061

26. Santana JC, Gardim RB, Almeida PF, et al *Valorization of chicken feet by-product of the poultry industry: High qualities of gelatin and biofilm from extraction of collagen. Polymers.* 2020;12:529.
27. Megan Nunn, PharmD. Benefits of Hydrolyzed Collagen and How to Use It  
<https://www.verywellhealth.com/hydrolyzed-collagen-5082613> приступ од 11/2024
28. Denise Zdzieblik, Steffen Oesser, Daniel König Affiliations. *Specific Bioactive Collagen Peptides in Osteopenia and Osteoporosis: Long-term observation in postmenopausal women.* J Bone Metab. 2021;28(3):207–213. doi: 10.11005/jbm.2021.28.3.207
29. Anatoly V. Skalny, Michael Aschner, Aristidis Tsatsakis, Joao B.T. Rocha, Abel Santamaria, Demetrios A. Spandidos, Airton C. Martins, Rongzhu Lu, Tatiana V. Korobeinikova, Wen Chen, Jung-Su Chang, Jane C.J. Chao, Chong Li, Alexey A. Tinkov. *Role of vitamins beyond vitamin D3 in bone health and osteoporosis.* Int J Mol Med 2024 Jan;53(1):9. doi: 10.3892/ijmm.2023.5333.
30. James Webster, Jack Dalla Via, Christina Langley, Cassandra Smith, Craig Sale, and Marc Sim. *Nutritional strategies to optimise musculoskeletal health for fall and fracture prevention: Looking beyond calcium, vitamin D and protein.* Bone Rep.2023;19:101684. doi: 10.1016/j.bonr. 2023.101684
31. Anatoly V Skalny, Michael Aschner, Ekaterina V Silina, Victor A Stupin, Oleg N Zaitsev, Tatiana I Sotnikova, Serafima Ia Tazina, Feng Zhang, Xiong Guo, Alexey A Tinkov. *The Role of Trace Elements and Minerals in Osteoporosis: A Review of Epidemiological and Laboratory Findings.* Biomolecules. 2023 Jun 17;13(6):1006. doi: 10.3390/biom13061006.
32. SM Levy, JJ Warren, K Phipps, E Letuchy, B Broffitt, J Eichenberger-Gilmore, TL Burns, G Kavand, KF Janz, JC Torner, CA Pauley. *Effects of Life-long Fluoride Intake on Bone Measures of Adolescents A Prospective Cohort Study.* J Dent Res. 2014 Apr;93(4):353–359. doi: 10.1177/0022034514520708 [PubMed]

33. Haoqi Chen, Ruogu Xiong, Jin Cheng, Jialu Ye, Yingzhen Qiu, Siyu Huang, Mengchu Li, Zhaoyan Liu, Jinzhu Pang, Xuguang Zhang, Shanshan Guo, Huabin Li, Huilian Zhu. *Effects and Mechanisms of Polyunsaturated Fatty Acids on Age-Related Musculoskeletal Diseases: Sarcopenia, Osteoporosis, and Osteoarthritis-A Narrative Review*. *Nutrients* 2024 Sep 16;16(18):3130. doi: 10.3390/nu16183130.
34. Lin Zhang, Yi-Li Zheng, Rui Wang, Xue-Qiang Wang, Hao Zhang. *Exercise for osteoporosis: A literature review of pathology and mechanism*. *Front Immunol* 2022;13:1005665. doi: 10.3389/fimmu.2022.1005665
35. Sousana K Papadopoulou, Konstantinos Papadimitriou , Gavriela Voulgaridou ,Evridiki Georgaki, Eudoxia Tsotidou, Olga Zantidou, Dimitrios Papandreou. *Exercise and nutrition impact on osteoporosis and sarcopenia—The incidence of osteosarcopenia: a narrative review*. *Nutrients* 2021;13(12):4499. doi: 10.3390/nu13124499.